

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 70

Théories sur l'Origine

et le Mode de formation

DE

L'ACIDE URIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 22 Décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ETIENNE DAYMAN

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né à Fontenay-le-Comte (Vendée), le 17 novembre 1880



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, Rue Bellecordière, 14

1903



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1903-1904. — N° 70

Théories sur l'Origine

et le Mode de formation

DE

L'ACIDE URIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 22 Décembre 1903

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ETIENNE DAYMAN

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né à Fontenay-le-Comte (Vendée), le 17 novembre 1880



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

14, Rue Bellecordière, 14

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques medicales.....	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.....		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD
Clinique ophtalmologique.....		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.....		X...
Clinique des maladies des enfants		GAYET.
Physique médicale.....		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.....		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.....		WEILL.
Matière médicale et Botanique.....		MONOYER.
Parasitologie.....		HUGOUNENQ.
Anatomie.....		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.....		BEAUVISAGE
Physiologie.....		LORTET.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie externe.....		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		MORAT.
Anatomie pathologique.....		TEISSIER.
Médecine opératoire.....		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.....		MAYET.
Médecine légale.....		TRIPRIER.
Hygiène.....		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie.....		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		SOULIER.
		FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire

DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes.....	MM. POLLOSSON (A.), agrégé.
Maladies des voies urinaires.....	CHANDELUX, —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.....	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique.....	DEVIC, —
Accouchements.....	FABRE, —
Matière médicale.....	MOREAU, —
Anatomie topographique.....	DURAND, —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	VALLAS.	NOVÉ-JOSSERAND.	CHATIN.
COLLET.	SIRAUD.	BERARD.	VILLARD.
BOYER.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BARRAL.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
MOREAU.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	RÉGAUD.
			CAUSSE, ch. .

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. HUGOUNENQ, Président ; M. DOYON, Assesseur ;
MM. PIC et SAMBUC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A la mémoire de

MES TANTES DAVID ET DARQUÉ

A MES AMIS

A tous ceux envers qui nous avons
contracté quelque dette de reconnaissance

M. le professeur Hugounenq nous a témoigné une bienveillance extrême en nous accueillant, il y a deux ans déjà, dans son laboratoire. Ce Maître éminent a dirigé nos modestes travaux avec la plus grande sollicitude, et nous en restons profondément touché. Après nous avoir donné le sujet de cette thèse, il nous fait aujourd'hui le très grand honneur d'en accepter la présidence.

C'est à lui que s'adressent nos premiers remerciements, très sincères et très respectueux.

Devant la complexité de la question que nous avons essayé d'étudier, devant notre inexpérience manifeste, nous avons eu recours à la science et aux conseils de plusieurs de nos maîtres de cette Faculté.

Aussi, voulons-nous exprimer ici notre profonde et sincère reconnaissance :

A M. le professeur Morat dont nous avons largement mis à contribution les précieux documents.

A M. le professeur agrégé Sambuc qui nous a toujours accueilli avec une extrême bonté, et nous a communiqué les idées neuves, et du plus haut intérêt scientifique dont il se fait le défenseur, sur la genèse de l'acide urique dans l'économie animale.

■ A M. le professeur adjoint Doyon, qui a bien voulu

nous confier les résultats de ses expériences personnelles, nous faire connaître ses doctes avis sur le sujet traité, et nous faciliter les recherches bibliographiques.

Nous sommes très redevable à M. le Dr Morel, Chef des travaux du Laboratoire de Minéralogie, de l'extrême obligeance avec laquelle il nous a souvent fait part des indications les plus éclairées au cours de l'élaboration de notre exposé et nous le prions de croire à notre plus vive gratitude à son égard.

INTRODUCTION

« *De tous les problèmes biologiques, la question des matières albuminoïdes est une des plus importantes ; elle contient en germe presque toutes les autres et on peut dire, sans trop s'avancer, que le jour où l'histoire des albuminoïdes sera élucidée dans toutes ses parties, la biologie générale, la physiologie et la pathologie humaines deviendront des sciences exactes.* »

(Hugounenq).

Peut-être pourra-t-on, quelque jour, reproduire le cycle intra-organique des transformations de ces matières. Il est maintenant l'objet de recherches nombreuses que leur complexité fait lentes. Son

étude s'enrichit néanmoins, chaque jour, d'acquisitions nouvelles, et donne naissance à des hypothèses neuves en tout opposées parfois aux conceptions anciennes.

Aussi, nous sommes-nous proposé, sous la bienveillante inspiration de M. le professeur Hugourenq, de grouper ici les notions actuelles ayant trait à l'un des termes les plus intéressants de ce cycle, nous voulons dire : l'acide urique.

« *Il n'y a pas de corps en chimie organique*, disent Wöhler et Liebig (*Annal. d. Pharm.*, XXVI, 241), *qui ait plus vivement attiré l'attention des chimistes et des physiologistes que l'acide urique* ».

Nous désirons tout particulièrement donner un aperçu, aussi exact que possible, des théories modernes concernant l'origine et la genèse de cet acide chez l'homme.

Mais, avant d'aborder cette question de l'origine, et pour sa plus claire compréhension, nous croyons qu'il n'est pas sans intérêt de jeter un regard en arrière, de rappeler brièvement l'histoire de l'acide urique, les données récentes sur sa nature et sa constitution chimique, les résultats obtenus par l'étude de son élimination dans les conditions normales et pathologiques.

Notre exposé sera divisé ainsi qu'il suit :

1^{re} PARTIE : HISTORIQUE.

2 ^e PARTIE :	{	A. Etat naturel.
CHIMIE.		B. Préparation.
		C. Propriétés physiques.
		D. Propriétés chimiques.
		E. Synthèse et constitution.
		F. Dosage.

3 ^e PARTIE :	{	A. Excrétion.	{	a) Dans les conditions normales.				
				b) Dans les conditions pathologiques.				
				c) Sous l'influence des corps chimiques.				
				d) Rapports avec l'azote urinaire total et l'urée.				
				e) Lieu de l'excrétion.				
PHYSIOLOGIE.	{	B. Formation.	{	a) Mode.	{	1 ^o Chez les oiseaux.	{	Opinion ancienne.
						2 ^o Chez l'homme.		Opinions modernes.
				b) Lieu.		Expériences personnelles.		

CONCLUSIONS.

PREMIÈRE PARTIE

Historique

C'est aux Suédois Torbern Bergmann et Scheele, son élève, que nous devons la découverte de l'acide urique, en 1776. Celui-ci le retira des calculs urinaires, le nomma *acide lithique*, et découvrit, dès cette époque, la réaction de la murexide. En 1798, Tennant et Pearson démontrent la présence de l'acide urique dans les concrétions articulaires des gouteux. Fourcroy et Wollaston ajoutent qu'elles sont composées presque exclusivement d'urate de soude. Le premier, en 1802, reconnaît que l'acide lithique, traité par l'eau chlorée, fournit de l'urée. Il lui donne sa dénomination actuelle d'*acide urique* et le retrouve, avec Vauquelin, dans les excréments des oiseaux, dans le guano des îlots de la mer du Sud, près des côtes du Pérou.

Quelques années plus tard, William Prout rencontre l'acide urique à l'état d'urate d'ammoniaque et de potasse dans les excréments du boa constrict-

tor. Il découvre, avec Brugnatelli, l'alloxane, en oxydant l'acide urique.

En 1838, Liebig et Wöhler publient le résultat de leurs travaux communs sur la nature de l'acide urique. Ils indiquent ses transformations principales : sous l'action oxydante de l'oxyde de plomb, l'acide urique donne de l'allantoïne, substance déjà isolée dans la liqueur allantoïque ; par l'oxydation ménagée en présence de l'acide azotique, il se décompose en urée et en alloxane.

Parmi les dérivés qu'ils décrivent, figurent encore : l'alloxantine, l'acide dialurique, parabanique, oxalurique, alloxanique et mésoxalique, l'uramile et la murexide ou purpurate d'ammoniaque.

En 1863, Adolphe Bayer découvre les acides barbiturique, violurique et montre leurs étroits rapports avec l'alloxane et l'uramile. Il obtient l'hydantoïne par réduction de l'allantoïne.

Ainsi, Bayer, le premier, ouvrait la voie aux recherches ultérieures sur la filiation synthétique de l'acide urique et sur sa constitution. En collaboration avec Schliefer, il montre la transformation de l'uramile en acide pseudo-urique.

En 1868, Strecker observe le dédoublement de l'acide urique en acide carbonique, ammoniaque et glycocolle.

Les travaux de Drygin et de Malery font connaître des acides monométhyl et diméthyl uriques.

En 1879, Grimaux réalise la synthèse de l'acide urique avec l'acide glyoxylique et l'urée.

Horbaczewski arrive au même résultat en fondant

ensemble l'urée et le glycocolle (1882) et, un peu plus tard, en faisant agir l'acide trichloro-lactique sur l'urée. Cette dernière synthèse est remarquable et peut, peut-être, prêter appui à certaine hypothèse de la formation *in vivo*.

Avec l'éther acétylacétique et l'urée, Behrend et Roosen obtiennent aussi l'acide urique.

Enfin, assez récemment, en 1896, Fischer et L. Asch arrivent à l'acide urique par déshydratation de l'acide pseudo-urique en présence de l'acide chlorhydrique concentré.

Fischer fait, sur les relations chimiques des corps xanthiques et de l'acide urique, une série de travaux importants dont nous aurons à parler bientôt et qui éclairent la constitution de cet acide, en même temps qu'ils permettent de comprendre sa place dans la molécule nucléinique.

DEUXIEME PARTIE

Chimie

A. ETAT NATUREL

DANS LES URINES. -- L'acide urique se trouve constamment dans les urines de l'homme, mais en proportions très variables, surtout dans les états pathologiques.

Sa présence est constante dans l'urine des herbivores, tandis qu'elle fait parfois défaut dans celle des carnivores, sans que l'on puisse donner la raison de cette différence. L'urine des bovidés, des moutons, des brebis, des chevaux, des porcs, des éléphants, des chameaux, des chèvres et des lapins en renferme. L'urine des veaux à la mamelle en contient même une assez grande quantité. Par contre, de l'urine des chiens et des chats, l'acide urique est souvent absent, même lorsque ces animaux reçoivent une ration quotidienne riche en matières albuminoïdes et on sait que l'alimentation carnée favorise la production de l'acide urique.

Tandis que cet acide représente, chez les mammifères, une très faible partie de l'excrétion urinaire azotée, il constitue, au contraire, la forme presque exclusive de cette excrétion dans l'urine des oiseaux, des serpents et des amphibiens à écailles. Pratiquement, on le retire du guano que l'on rencontre sur les côtes marines, particulièrement dans les îlots déserts abandonnés aux oiseaux de mer, le long de la côte péruvienne. Il ne se trouve pas dans l'urine de la carpe, ni de la grenouille. Il fait défaut dans l'organe de Bojanus des mollusques acéphales. Griffiths a pu le déceler dans les glandes vertes de l'écrevisse (*Astacus fluviatilis*), Munn dans les vaisseaux malpighiens de la *Periplaneta orientalis*, dans le nephros de l'*Helix aspersa*, du *Limax flavus*, Weinland dans les excréments de l'*Epeira diadema* et *angulata*.

Griffiths a également pu observer que le pigment du lézard américain (*Diemyctylus viridescens*), traité à chaud par l'acide chlorhydrique, se transforme en acide urique.

DANS LE SANG. — L'acide urique existe aussi à l'état normal dans le sang de l'homme, mais, en dehors d'un état pathologique, le sang n'en renferme que des traces. Sur ce point, d'ailleurs, les données des auteurs sont contradictoires. Klemperer et V. Iaksch nient la présence de cet acide dans le sérum sanguin. Petren la considère comme constante dans le sang de l'homme, Schröder dans le sang des oiseaux.

DANS LES ORGANES. — La rate, le foie, le poumon, le cerveau de l'homme renferment, d'après Cloëtta, de petites proportions d'acide urique. Stadthagen dit ne pas l'avoir trouvé dans le foie et la rate. On le découvre aussi dans le foie des oiseaux (Schröder), dans le foie et les muscles du cheval, du chien (Abeles), dans les muscles des alligators et des crocodiles.

DANS LES CALCULS. — Il est à remarquer que l'acide urique constitue la plus grande partie des calculs et des sédiments urinaires. Il se dépose, sous forme de sels acides dans les voies urinaires, dans différents tissus chez les gouteux.

DANS LES SÉCRÉTIONS. — Abstraction faite de l'urine, Boucheron a examiné les différentes sécrétions de l'organisme et cherché leur teneur en acide urique. Il a pu ainsi le retrouver dans la salive, dans le mucus nasal, pharyngien, stomacal, bronchique, utérin, vaginal et dans les larmes. Cet auteur dit même que la richesse de la salive en acide urique peut être une précieuse indication dans le diagnostic de l'urémie.

Tichborne a signalé la présence de l'acide urique dans la sueur de l'homme, après l'abondante sudation provoqué par un bain turc.

Schreiber n'a pu la constater dans la sueur du gouteux ou du néphrétique.

Elle se manifeste dans les exsudats pleurétiques (Naunyn) et selon leur richesse cellulaire, ainsi

que dans le liquide d'œdème chez les brightiques (V. Jaksch).

L'acide urique existe enfin dans la liqueur allantoïque car il se forme, chez l'embryon humain, très vraisemblablement, d'après Preyer, dans les derniers stades du développement. Wöhler a trouvé chez un fœtus, mort avant terme, un calcul presque entièrement composé d'acide urique.

B. PRÉPARATION

L'acide urique peut s'extraire des calculs urinaires, des excréments des serpents et des oiseaux, du guano, qu'en fait bouillir avec de la soude étendue. Le liquide filtré chaud est additionné d'acide chlorhydrique. L'acide urique se dépose. Pour le purifier, on le dissout dans l'acide sulfurique concentré d'où on le reprecipite par l'eau.

C. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

L'acide urique est une poudre cristalline blanche, sans odeur ni saveur. Il retient fortement les colorants. Aussi est-il très souvent coloré en brun dans les calculs urinaires.

L'acide urique est insoluble dans l'éther, l'alcool, le chloroforme. Il est assez soluble dans la glycérine à chaud, dans les acides chlorhydrique et sulfurique concentrés. Il se dissout facilement dans les alcalis, dans les carbonates, phosphates, lactates et acétates alcalins, formant, avec eux, des sels plus solubles que l'acide urique pur. Le carbonate de lithine, en

particulier, est un bon dissolvant. Citons encore comme dissolvants de cet acide: l'urée, l'acide quinique, l'urotropine, l'uricedine, la pipérazine, la pipéridine, la lysidine et différents sels de l'acide quinique tels que l'urosine, ou quinate de lithine, la chionotropine ou quinate d'urotropine, l'urol ou quinate d'urée, le sidonal ou quinate de pipérazine (1).

Comme tous les sels acides, l'acide urique est peu soluble dans l'eau et il est intéressant de noter au point de vue physiologique et pathologique, les conditions de sa solubilité dans l'urine. Les facteurs influents sont: la température, la concentration, l'acidité, la nature des associations chimiques.

C'est ainsi que l'acide urique est plus facilement soluble dans l'eau chaude que dans l'eau froide. A la température du corps, il faut environ 8 litres d'eau pour dissoudre un gramme d'acide. Dans l'urine normale de 24 heures, dont le volume comporte généralement de 1.500 à 2.000 cc., on trouve jusqu'à 2 grammes d'acide urique en solution. Il ne peut donc être dissous à l'état d'acide libre. Il est probablement dissous sous forme de sel alcalin. Si l'urine émise est laissée à la température extérieure, sa réaction acide diminue, parce que les phosphates qu'elle contient agissent sur les urates, les décomposent, s'emparent de la base du sel d'acide urique, donnant à l'urine une réaction de plus en plus alcaline due au phosphate disodique, tandis que le dépôt

(1) L'action dissolvante du sidonal est contestée récemment par Hupfer. *Zeitsch. f. phys. Chemie*, 1903.

d'acide urique augmente. Il suffit de chauffer l'urine pour que l'acide urique se redissolve. (Bunge).

D'après Klemperer, un des pigments urinaires, l'urochrome, a la propriété de tenir l'acide urique en solution dans l'urine. Si on décolore l'acide urique avec du noir animal, l'acide urique se dépose.

L'excès d'acidité des urines, leur appauvrissement en alcalis, leur faible pigmentation favorisent donc la précipitation de l'acide urique.

D. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

L'acide urique réagit au tournesol comme un acide faible. Acide diatomique, il forme deux séries de sels, les urates et les biurates assez facilement solubles. Les urates neutres de soude et de potasse, en particulier, sont très instables et se détruisent en présence de l'acide carbonique et des carbonates.

On peut caractériser l'acide urique par différentes réactions. Nous ne citerons ici que les deux plus certaines : la réaction de Malherba et la réaction de la murexide.

Réaction de Malherba. — On chauffe légèrement l'acide urique avec quelques gouttes d'acide azotique. On ajoute à la liqueur refroidie quelques gouttes d'une solution à 2/100 de chlorhydrate de diméthylparaphénylène-diamine. On obtient alors, par la chaleur, une coloration rouge pourpre qui passe au violet-bleu par évaporation, disparaît par refroidissement, pour apparaître de nouveau par la chaleur.

La solution alcoolique de la substance violet-bleu, abandonne, par évaporation, une tache violette qui devient rouge sous l'action de la chaleur.

Réaction de la murexide. — Si, dans une capsule de porcelaine, on verse sur une petite quantité d'acide urique ou d'urate solide, quelques gouttes d'acide azotique et, si on chauffe, il se produit un abondant dégagement gazeux en même temps que l'acide urique se dissout. La liqueur ainsi obtenue, évaporée au bain-marie, laisse un résidu rouge. Après refroidissement, si on ajoute quelques gouttes d'ammoniaque, la coloration devient rouge pourpre. Si, au lieu d'ammoniaque, on ajoute de la potasse, la coloration devient bleu-violet.

L'acide urique réduit en milieu alcalin la liqueur de Fehling et l'azotate d'argent.

Nous verrons plus loin, en étudiant la constitution de l'acide urique, les divers corps provenant de sa décomposition. Disons seulement ici, que ses réactions de décomposition sont de deux sortes, selon le processus chimique en jeu.

Par hydratation, sous l'influence de l'acide iodhydrique à 160°, l'acide urique donne de l'ammoniaque, de l'acide carbonique et du glycolle. Soumis à l'action de l'hydrogène naissant, en présence de l'amalgame du sodium et de l'eau, il se transforme successivement en xanthine et en hypoxanthine.

Par oxydation, au contraire, on obtient de l'urée et divers uréides tels que l'acide dialurique, l'acide

parabanique, l'alloxane ou mésoxalylurée, l'allantoïne ou glyoxylurée, l'acide glyoxylique étant CoH

CooH

Certains microbes, comme le *B. fluorescens* le *B. ureæ*. peuvent faire fermenter l'acide urique et le transformer, à l'air libre, en urée et en carbonate d'ammoniaque (Ranke, Gérard, Kreide).

E. — SYNTHÈSE ET CONSTITUTION

A. SYNTHÈSE. — A l'appui des résultats acquis sur la constitution, sur la filiation chimique, et sur le mode de formation de l'acide urique que nous voulons envisager ultérieurement, il y a lieu de considérer les synthèses qui en ont été faites *in vitro* et dont nous avons déjà relaté la réalisation au cours de l'historique.

L'acide urique a été obtenu synthétiquement par plusieurs procédés :

En faisant agir :

- 1^o L'acide glyoxylique sur l'urée (Grimaux).
- 2^o Le glycolle sur l'urée (Horbaczewski).
- 3^o L'acide trichloro-lactique sur l'urée (Horbaczewski).
- 4^o L'éther acétylacétique sur l'urée (Behrend et Roosen).
- 5^o En partant de l'acide malonique pour arriver, par l'intermédiaire de plusieurs composés, à l'acide pseudo-urique qui, traité par l'acide chlorhydrique concentré fournit l'acide urique (Fischer).

Nous allons voir plus en détail, au sujet de la constitution même de l'acide urique, la filiation ainsi établie par Fischer.

En premier lieu, il est possible d'établir, dans la série urique proprement dite, les deux échelles de dérivation suivantes, vis-à-vis de l'acide urique :

I. En faisant agir l'acide malonique CooH sur

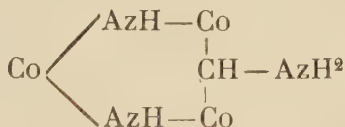


on obtient

l'urée ou carbodiamide $\text{Co} \begin{array}{l} < \text{AzH}^2 \\ < \text{AzH}^2 \end{array}$

l'acide barbiturique $\text{Co} \begin{array}{l} \text{AzH}-\text{Co} \\ \text{CH}^2 \text{ ou malony-} \\ \text{AzH}-\text{Co} \text{ lurée (1)} \end{array}$

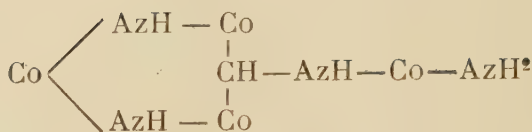
Ce dernier nitré, puis réduit donne l'uramile ou amide dialurique, ou acide amido-barbiturique.



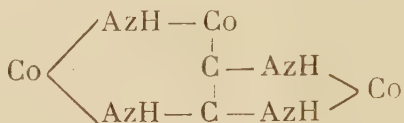
Par réaction de l'uramile sur l'urée, se forme l'acide pseudo-urique :

(1) E. Grimaux a fait la synthèse de l'acide barbiturique, en 1879, en chauffant un mélange d'acide malonique, d'urée et d'oxychlorure de phosphore. Cet acide s'obtient encore par action du sodomalonate d'éthyle sur l'urée en solution alcoolique.

Or, l'acide barbiturique, chauffé avec de l'acide azotique fort, donne l'acide nitro-barbiturique que les réducteurs transforment en acide amido-barbiturique, ou uramile, par substitution de AzH^2 à H.



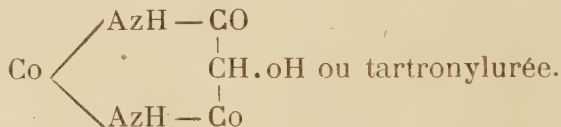
qui perdant H^2O par action d' HCl , donne l'acide urique :



II. — En faisant agir le cyanure de potassium sur l'alloxane :



on obtient l'acide dialurique :



qui, par substitution du radical AzH^2 à un oxhydyle, donne l'acide amido-barbiturique déjà désigné. De ce dernier on aboutit, comme précédemment, à l'acide urique.

Il est à remarquer que tous ces corps : alloxane, acide barbiturique et dialurique, uramile, acide pseudo-urique, mono-uréides ou di-uréides, selon qu'ils peuvent, en perdant leur radical acide, fournir une ou deux molécules d'urée, ont été découverts en partant de l'acide urique.

(1) La synthèse de l'alloxane ou mésoxalylurée (l'acide mésoxalique étant $\text{OH} \cdot \text{Co} - \text{Co} - \text{Co} \cdot \text{OH}$) a été faite par Behrend et Roosen, en 1888, en partant de l'urée et de l'éther acéto-acétique (en passant par l'hydroxanthine).

Comme les uréides, les corps xanthiques, qui dérivent d'une double chaîne fermée contenant deux résidus d'urée, unis par trois atomes de carbone, peuvent passer régulièrement des uns aux autres sans que leur squelette carboné soit détruit. Il y a lieu d'envisager aussi, dans la série xanthique, une progression chimique conduisant à l'acide urique, progression en vérité des plus instructives.

Les principales leucomaïnes uncléiniques connues sont :

L'hypoxanthine $C^5H^4Az^4O$;

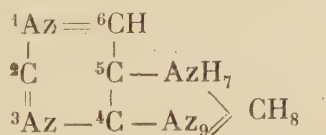
La xanthine $C^5H^4Az^4O^2$;

L'adénine $C^5H^4Az^4(AzH) = C^5H^5Az^5$;

La guanine $C^5H^4Az^4O(AzH) = C^5H^5Az^5O$.

Fischer a pu passer synthétiquement de l'hypoxanthine à la xanthine et de la xanthine à l'acide urique. D'après lui, tous ces corps dérivent d'un même noyau commun et isolable, *la purine*.

Ce chimiste traite l'urate de potasse par l'oxychlorure de phosphore à 160°-170°. Il obtient un composé trichloré, « la trichloro-purine ». Par l'action de l'acide iodhydrique sur ce composé, il le transforme en 2-6 diodo-purine qui, réduite par la poudre de zinc, donne *la purine*, dont il écrit ainsi la formule développée :



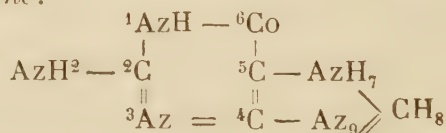
A la fois base et acide, ce corps est très soluble dans l'eau, très résistant aux agents oxydants. Sa

grande solubilité dans l'eau expliquerait peut-être pourquoi, s'il existe dans l'organisme, sa présence n'y a pas été décelée.

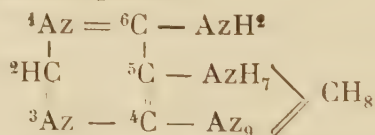
L'introduction d'oxygène ou de groupements amidés dans le noyau de la purine donne naissance à des oxypurines, à des amino-purines, corps moins solubles dans l'eau que la purine et dont le point de fusion est plus élevé.

Ces corps ne sont autres que les *bases xanthiques* constituant une série régulière dont le point de départ est établi par Fischer et dont l'acide urique semble être le dernier terme naturel.

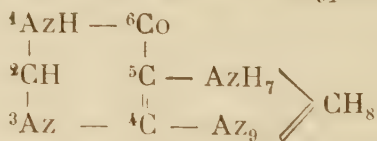
C'est ainsi que la guanine représente la 2-amino-6-oxypurine.



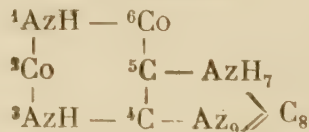
l'adénine la 6-amino-purine.



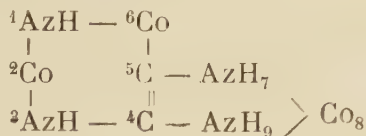
l'hypoxanthine ou sarcine une monoxypurine en 6.



la xanthine une 2-6 dioxypurine.



l'acide urique *la trioxypurine*.



Guanine, adénine, hypoxanthine et xanthine ont été obtenues par Fischer, en soumettant la trichloropurine à des substitutions et à des réductions successives.

Disons à cette place, que le même auteur, en méthylant l'acide urique, dans certaines conditions, par l'action de l'iodure de méthyle, en transformant le dérivé produit, l'acide 3 — 7 diméthylurique par l'oxychlorure de phosphore en 2 — 6 — 8 trichloropurine, et en réduisant enfin ce dernier composé, a pu réaliser :

La théobromine, ou 3 — 7 *diméthylxanthine*.

La théophylline, ou 1 — 3 *diméthylxanthine*.

La caféine ou 1 — 3 — 7 *triméthylxanthine*.

Après l'ingestion de thé ou de café, on a trouvé dans l'urine des corps xanthiques, tels que la méthylxanthine, l'hétéroxanthine, la paraxanthine.

Les belles recherches de Fischer jettent donc une lumière nouvelle sur la constitution de l'acide urique. Sa formule, ainsi établie, nous donne la clef de ses rapports avec les corps de la série purique, et facilite la compréhension de la théorie qui attribue à cet acide une origine nucléinique.

Nous devons ajouter que le noyau purique de Fischer peut être considéré comme résultant de la

soudure de deux squelettes d'urée $C \begin{matrix} \swarrow \text{Az} \\ \searrow \text{Az} \end{matrix}$ à un couple tricarboné, $C - C - C$ schématiquement représenté.

L'acide urique, ou *trioxypurine* se trouve ainsi être une diuréide de l'acide acrylique $CH^2 = CH - COOH$.

Nous verrons aussi plus loin l'importance de cette considération.

F. MÉTHODES DE DOSAGE

Plusieurs procédés ont été employés pour doser l'acide urique et si, dans les nombreuses recherches faites sur l'excrétion de l'acide urique et sur sa formation, on observe, dans les mêmes cas, ou dans les mêmes conditions d'expérimentation, des résultats très différents, souvent même opposés, suivant les auteurs, cela est peut-être dû, en partie, à la méthode de détermination quantitative mise en usage. Nous ne parlerons ici que des deux procédés les plus usités, qui donnent de bons résultats : le procédé Hermann-Haycraft, modifié par Denigès, et le procédé Salkowski-Ludwig.

Procédé Herman-Haycraft-Denigès.

On prend 100 cc. d'urine. On ajoute 25 cc. d'une solution demi-déci-normale d'azotate d'argent et de chlorure de magnésium ammoniacal. On précipite ainsi l'acide urique à l'état d'urate d'argent insoluble, qui reste sur le filtre, et les phosphates à l'état de phosphates ammoniaco-magnésiens. 100 cc. du liquide filtré correspondent à un mélange de 80 cc. d'urine et de 20 cc. de la solution argentique demi-déci-normale. On

ajoute 20 cc. d'une solution de cyanure de potassium, préalablement préparée de façon à ce qu'elle réagisse volume à volume sur la solution argentique. Ces 20 cc. de la solution cyanurée réagiraient donc exactement sur les 20 cc. d'Azo³Ag, si une partie n'avait pas été précipitée par l'acide urique, mais la quantité d'argent étant moindre, il reste un excès de cyanure. On dose cet excès avec quelques gouttes d'iodure de potassium, comme indicateur, à l'aide d'une burette remplie de la solution déci-normale d'azotate d'argent jusqu'à louche persistant. La quantité d'azotate d'argent ainsi ajoutée est nécessairement égale à celle qui a été précipitée par l'acide urique. Un cent. cube de cette solution correspond à 0 gr. 0168 d'acide urique.

Procédé Salkowski-Ludwig.

On prend 100 cc. d'urine. On ajoute 20 cc. de la liqueur demi-déci normale d'azotate d'argent et de chlorure de magnésium ammoniacal. Au bout de quelques minutes, le précipité est jeté sur un filtre et lavé avec de l'eau ammoniacale à $\frac{1}{100}$. On fait tomber, avec une baguette de verre, le contenu du filtre dans un verre et on l'arrose avec 10 centimètres cubes de sulfure de potassium étendus de 10 centimètres cubes d'eau et portés à l'ébullition. Il faut avoir soin de faire passer la liqueur sulfureuse bouillante à travers le filtre, afin de décomposer les parcelles d'urate qui y sont restées adhérentes. Le précipité ayant été bien divisé dans le sulfure, on chauffe au bain-marie quelques instants et jette sur le même filtre, qu'on épuise par l'eau bouillante. Les liqueurs qui passent, réunies aux eaux du lavage, sont acidulées par 5 cent. cube d'acide chlorhydrique dilué au quart, évaporées au bain-marie jusqu'à 10 cent. cubes et abandonnées vingt-quatre heures dans un endroit frais ; l'acide urique cristallise. On le recueille sur un filtre taré, on le sèche, on le lave au sulfure de carbone et à l'éther, pour enlever un peu de soufre précipité avec l'acide urique. Enfin, après une seconde dessiccation à 100°-110°, on pèse. On ajoute 0 gr. 02 par litre aux résultats obtenus.

TROISIEME PARTIE

Physiologie

A. EXCRÉTION

a) DANS LES CONDITIONS NORMALES. — La quantité d'acide urique contenue dans l'urine de l'homme adulte ayant une alimentation mixte, est en 24 heures, de 0 gr. 5 à 0 gr. 8.

On doit tenir compte dans l'appréciation de cette élimination, des rapports de l'acide urique à l'urée et à la totalité de l'azote urinaire, rapports que nous indiquerons plus loin,

Chez la femme, le chiffre est moins élevé et n'est plus que de 0.30-0.50.

Ces chiffres moyens sont sujets à de nombreuses variations, dépendant de l'alimentation et de conditions individuelles particulières, telles que l'âge, l'activité des échanges tissulaires propre à chaque individu.

Chez le nouveau-né et surtout dans les premiers

jours de la vie, l'urine est relativement très riche en acide urique. L'excrétion de l'acide urique croît, chez l'homme, jusqu'à 20 et 30 ans, chez la femme jusqu'à 40 ans pour décroître ensuite progressivement.

Voici les chiffres donnés par Tano, moyenne faite :

Chez les nouveau-nés dans les 15 premiers jours de la vie : 0.0361.

Par 24 heures	Chez l'homme	Chez la femme
De 1 à 10 ans	0.2521	0.2521
De 11 à 20 »	0.4591	0.3630
De 21 à 30 »	0.6785	0.3495
De 31 à 40 »	0.5259	0.4901
De 41 à 50 »	0.4214	0.4214
De 51 à 60 »	0.4901	Après 50 ans 0.4225
Après 60 ans	0.3295	

L'acide urique représente, d'après Marès, dans les premiers jours de la vie, 7 à 8 % de l'azote totale, 1 à 2 % seulement chez l'adulte.

Les déterminations de cet auteur semblent montrer que la quantité d'acide urique excrété est très variable individuellement, mais qu'elle atteint un chiffre constant chez le même sujet, chiffre propre, presque spécifique.

Après le dernier repas, dans la période de jeûne qui s'étend entre minuit et midi, les mêmes individus excrètent une quantité, presque constante et propre à chacun d'eux, d'acide urique, tandis que l'azote total urinaire subit des oscillations très variables. Il y a donc lieu de considérer un chiffre moyen

propre à tel ou tel sujet ; chez l'un ce chiffre sera faible, chez l'autre il pourra être très élevé.

V. Noorden croit même que ce chiffre a une signification plus grande que les variations observées par le changement de l'alimentation. Schreiber l'a souvent observé identique à lui-même dans une série de dosages opérés sur l'urine d'une même personne. En plaçant deux individus de même âge dans les mêmes conditions de vie, en leur donnant les mêmes aliments et en proportions égales, il a trouvé, chez l'un, par 24 heures, un chiffre moyen d'acide urique excrété s'élevant à 1 gr.00, et ne dépassant pas chez l'autre, 0 gr. 7.

Voici donc déjà deux facteurs, l'âge et ce qu'on pourrait appeler le coefficient individuel, dont il faut tenir compte dans l'appréciation des variations de l'excrétion urique. Il est bon d'ajouter toutefois, malgré l'importance de ce dernier facteur, que son influence peut rester au second plan quand l'augmentation ou la diminution de l'excrétion urique, se fait brusquement et dans des limites extrêmes, sous l'action d'un médicament, par exemple, ou sous l'effet d'un état morbide, tel que la leucémie qui fait s'élever l'élimination jusqu'à 12 grammes, en 40 heures (Magnus Levy).

Avec une alimentation exclusivement végétale, la quantité d'acide urique éliminée, tombe jusqu'à 0,2, 0,3 (Ich) pour s'élever, avec une alimentation carnée, jusqu'à 0,9, 1 gr. 0 (Hermann-Bunge).

Après chaque repas de viande, l'excrétion urique augmente pour revenir rapidement à la normale,

comme les autres éléments azotés urinaires (Hopkins et Hope).

L'élimination est maxima entre 9 heures et 11 heures du matin et dans l'après-midi, après le repas principal (Tomaschny).

L'injection de peptones diminue l'excrétion urique d'après Rosenfeld et Bornstein.

Le régime lacté a même effet (Umber et Laquer).

De même encore, l'absorption de caséine, sous forme de caséinate de soude (Brandenburg), ou sous forme de « Sanose », mélange de caséine et d'albumoses (Schreiber).

D'après Hermann, l'absorption des corps gras abaisse l'excrétion urique. Après ingestion de 100 gr. de beurre et de lard, Horbaczewski et Kanera observent un abaissement, et une élévation, au contraire, après l'ingestion de 40 gr. de glycérine.

La quantité de matières albuminoïdes restant fixe, l'absorption de corps gras ou d'hydrates de carbone élève la proportion d'acide urique excrété. L'ingestion de 100 gr. de sucre de raisin suffit à produire ce résultat de façon nette (Orgler).

Une nourriture exclusivement composée de jaunes d'œufs et de lait fait diminuer l'excrétion normale d'acide urique (Hess et Schmoll). Les jaunes d'œufs et le lait ne contiennent pas de nucléïnes, mais des paranucléïnes. Cette constatation est à noter dès maintenant; nous verrons son importance en exposant la théorie de l'origine nucleïnique de l'acide urique.

Les préparations d'albumine végétale ne semblent

pas avoir d'influence positive sur l'élimination urique. Ceci résulte, du moins, des expériences faites par Rosenfeld avec l'aleurone.

L'absorption d'une grande quantité d'eau favorise l'excrétion urique (Laquer)

L'usage du café, du thé, du chocolat, s'accompagne d'une excrétion d'acide urique plus abondante. Ce fait trouve vraisemblablement sa raison d'être dans les relations de constitution des dérivés xanthiques, tels que la caféine, la théobromine avec l'acide urique.

L'alcool détermine une hyperexcrétion urique (Herter et Smith). On a reconnu depuis longtemps que les vins, le champagne étaient nuisibles aux goutteux. Il en est de même de la bière. Les variations observées sous l'influence de l'alcool sont considérables dès les premiers moments de l'ingestion, mais l'excrétion se régularise bientôt, même si l'usage des boissons alcooliques se prolonge.

Les effets produits par l'inanition sont moins concluants. Pour certains auteurs l'acide urique est éliminé en plus grande quantité au cours de l'inanition, par suite de la désagrégation cellulaire, et de la destruction des éléments nucléaires ; l'inanition aboutirait, par autophagie, au même résultat qu'une alimentation carnée exclusive. Pour d'autres au contraire, le jeûne abaisse la quantité d'acide urique excrété jusqu'à 0.36 — 0.18 (Mâres). Voici les chiffres recueillis par Monaco, chez le jeûneur Succi :

	Urée	Acide urique
Début du jeûne.....	9.13	0.82
18 ^e jour.....	4.06	0.23
20 ^e jour.....	3.45	0.24
Au 2 ^e jour après la période de jeûne.....	9.74	0.55

L'influence du mouvement, du travail musculaire est encore incertaine. Kolisch constate une forte augmentation de l'excrétion urique après exercice musculaire. Laval ne constate le même fait que si l'exercice détermine une sudation abondante.

Les bains chauds entraînent une hyperexcrétion urique, ainsi que les bains froids quand leur action est prolongée et fréquemment répétée (Formanek).

Pendant la période menstruelle, si les règles sont abondantes, on peut trouver, dès le deuxième jour de la menstruation une diminution soudaine de l'excrétion urique, qui cesse rapidement et fait place à l'excrétion normale au quatrième jour.

Citons, en dernier lieu, l'observation de Zacharjewsky, relative à l'influence de la grossesse.

Chez les primipares l'excrétion s'élève à 0 gr. 603 par jour et, chez les multipares, à 0 gr. 653, chiffres dépassant, on le voit, la quantité d'acide urique excrétée normalement chez la femme.

b). SOUS L'INFLUENCE DES CORPS CHIMIQUES. — Les corps chimiques peuvent exercer leur influence sur l'élimination de l'acide urique de deux façons différentes : soit en se transformant eux-

mêmes, dans l'organisme, en acide urique, ou en prenant part à sa formation ; soit en dissolvant l'acide préformé ou en favorisant son rejet au dehors. Nous parlerons d'abord de ceux qui agissent selon le premier mécanisme indiqué.

L'ingestion d'acide urique n'a aucun effet sur l'excrétion urique. Il ne peut être retrouvé ni dans l'urine ni dans les fèces (Weintraud).

Haig, Schultze, Budski, observent, au contraire, dans ce cas une plus forte élimination d'acide urique.

Horbaczewski avait pensé, d'après la constitution de l'acide urique, à rechercher l'influence de l'akrylate de soude, mais il n'obtint aucun résultat positif.

Les acides amidés, le glyocolle, la leucine, l'asparagine, l'urée se transforment, dans l'organisme des oiseaux, en acide urique. Il n'en est pas de même chez l'homme. Horbaczewski a vu que l'ingestion de glyocolle faisait croître la proportion d'urée éliminée, sans agir bien nettement sur celle de l'acide urique.

Chez le poulet, chez l'oie privée de foie, l'hypoxanthine ingérée reparait sous forme d'acide urique (V. Machs). De même chez le chien et chez l'homme (Minkowski).

La xanthine (Nencki, et Sieber) la guanine (Stadthagen et Kerner) se comportent comme l'hypoxanthine. L'adénine n'a aucune influence.

Devant l'hypothèse émise par Horbaczewski sur l'origine nucléinique de l'acide urique, il était intéressant de rechercher les variations de l'élimination

urique après l'ingestion des nucléines et des acides nucléiniques.

Malgré les résultats négatifs de Stadthagen et Gümlich, de Mayer, longtemps considérés comme une objection à la théorie dont il est fait mention plus haut, on admet aujourd'hui après les expériences d'Horbaczewski lui-même, de Richer et de Kühnau, que l'ingestion des nucléines ou des organes riches en nucléines, comme le foie, le thymus, augmentent la quantité d'acide urique éliminé.

L'effet de l'ingestion dure quelque jours. Il n'est pas nécessaire que le sujet en expérience, qu'un homme prenne quotidiennement des substances nucléiniques pour que la valeur de son excrétion urique se maintienne élevée (Camerer).

Voyons maintenant quelle est l'action des dissolvants de l'acide urique. Parmi eux, les alcalis tiennent la première place, mais, si leur pouvoir dissolvant peut être constaté nettement *in vitro*, il n'en est pas de même à travers l'organisme et on ne peut encore aujourd'hui formuler aucune conclusion sur leur influence vis-à-vis de l'excrétion urique.

Hermann avec le malate et le lactate de soude, Salkowski avec l'acétate, Strauss avec le carbonate de potasse n'obtiennent aucun résultat positif. L'action des eaux minérales alcalines est des plus controversées (Axenfeld). Le carbonate d'ammoniaque et l'urée (Rosenfeld) auraient la propriété de déterminer un abaissement de l'excrétion urique et, par contre, l'acétate d'ammoniaque et le carbonate de lithine une augmentation notable (Axenfeld, Gorsky).

D'après Schreiber, l'urée n'a aucune influence sur la quantité d'acide urique éliminée.

L'urotropine, la pipérazine, la lysidine ont des effets inconstants et des plus variables (Schreiber, Levison, Schilling, Neubauer).

Depuis longtemps déjà, on emploie dans le traitement de la goutte les préparations de colchique. Si l'action exacte de ce médicament n'est pas encore connue, on sait, cependant, qu'il provoque une augmentation marquée de l'élimination urique.

Dès l'administration du salicylate de soude, cette élimination s'élève et persiste ainsi élevée pendant un ou deux jours. Elle descend ensuite, si le médicament n'est pas ordonné à dose plus forte.

Chez un malade atteint de rhumatisme chronique, Leber a vu la cure de citron amener une hyperexcrétion urique. Chez un goutteux le même traitement restait sans effet.

D'une série de recherches faites par Weiss sur l'influence de l'ingestion de cerises, de fraises, de raisins, il ne résulte aucune donnée de signification précise.

Les inhalations d'oxygène restent aussi sans effet sur l'excrétion urique (Honigmann). La raréfaction de l'oxygène dans le milieu ambiant où l'animal doit respirer n'a pas non plus d'action, d'après les expériences faites sur des « éperviers » (Cazeneuve).

Israï, Vas et Gara trouvent que l'ingestion de substance thyroïdienne chez les goitreux provoque une augmentation de la quantité d'acide

urique éliminé dans les premiers jours qui suivent l'ingestion. Schreiber fait la même observation avec les tablettes de thyroïdine chez un basedowien.

Le fait est contesté par David, Mayer et Czeme-tschka.

V. Pohl remarque une diminution de l'excrétion urique avec la spermine. Kruger et Jacob, Zagari et Pace constatent, au contraire, une élévation.

Bohland a étudié les variations de cette excrétion sous l'influence de plusieurs antipyrétiques.

La quinine, l'antipyrine, l'antifébrine déterminent son abaissement, la phénacétine son élévation (Stroux).

Nous devons citer ici l'influence positive de la pilocarpine, qui amène une hyperexcrétion urique, son antidote, l'atropine, entraînant une variation de sens inverse (Horbaczewski, Kuhnau).

c) DANS LES CONDITIONS PATHOLOGIQUES. — Les maladies aiguës fébriles augmentent en général la quantité d'acide urique éliminé.

Le fait a été observé maintes fois dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, les fièvres intermittentes. Quel que soit le mécanisme invoqué, il semble cependant ne pas se produire dans tous les cas. Chez les tuberculeux fébricitants, Noorden et Richter ne l'ont pas constaté.

La seule affection où l'excrétion urique subit une élévation considérable, et tous les auteurs sont d'accord sur ce point, c'est la leucémie.

La pseudo-leucémie, qui ne s'accompagne pas d'hyperleucocytose, ne présente pas non plus d'hyperexcrétion urique (Kuhnau et Eichhorst).

Dans l'anémie les oscillations sont très variables. Il y a plutôt hypoeexcrétion, malgré l'hyperleucocytose relative (Brandenburg, Noorden, Honigmann, Lœvy).

Jaksch a pu observer, dans un cas de scorbut, une proportion d'acide urique éliminée plus considérable qu'à l'état normal.

Les variations de l'élimination urique rencontrées dans les maladies du foie ne permettent pas de prendre une idée nette du rôle de cet organe dans la formation de l'acide urique, rôle que certains lui attribuent.

C'est ainsi que Noorden a trouvé de fortes proportions d'acide urique dans l'urine d'un malade atteint d'atrophie jaune aiguë du foie. Horbaczewski, dans un cas de cancer du foie, signale une excrétion urique s'élevant à 0 gr. 9, 1 gr. 5, et Fawickis une excrétion variant entre 0 gr. 5 et 2 gr. au dernier stade d'une cirrhose hépatique.

Le brightique est capable d'excréter de grandes quantités d'acide urique, comme l'ont montré Stadthagen, Fodor, Ackeren.

Les maladies du cœur s'accompagnent fréquemment d'un abaissement dans l'excrétion urique. Mais, chez le cardiaque comme chez le rénal, cet abaissement est à mettre sur le compte de la diurèse. Si la diurèse est moindre, l'acide urique est éliminé en moins grande quantité. Si la diurèse augmente, cette

quantité s'élève comme s'il y avait rétention passagère.

Les troubles gastro-intestinaux provoquent une hyperexcrétion urique (Herter).

Les troubles nerveux agissent dans le même sens. Le fait est constaté, par Herter et Smith, Fergusson, dans l'épilepsie, la chorée, la neurasthénie. L'excrétion, diminuée quelques jours avant les crises, est maxima pendant la crise et est en rapport avec la fréquence et l'intensité des accès.

Parmi les affections diathésiques, nous avons à parler du diabète, de l'obésité et de la goutte.

Le diabète sucré s'accompagne d'une hyperexcrétion urique (Startz, Blumenthal) que Naunyn attribue à l'alimentation riche en albuminoïdes du diabétique. Bouchardat décrit un « petit diabète avec excès d'acide urique », dans lequel il constate parfois jusqu'à 3 gr. d'acide urique éliminé par jour. Ebstein cite aussi des cas de diabète où l'hyperexcrétion urique alternait avec la glycosurie. Rien de semblable n'a été signalé dans le diabète insipide.

L'influence de l'obésité sur l'excrétion urique paraît nulle (V. Noorden). L'influence de la goutte est des plus incertaines (Schreiber), et il n'est rien moins démontré que l'acide urique soit, comme on le croit généralement, la « matière peccante » de la goutte. Nous faisons abstraction ici des théories pathogéniques de la goutte, ne voulant indiquer que l'excrétion urique des gouteux.

On reconnaît aujourd'hui que cette excrétion ne présente rien de typique.

Camerer, Ebstein et His affirment, d'après leurs recherches, que l'excrétion moyenne journalière, chez le goutteux, ne diffère pas de celle de l'homme sain. Les oscillations qu'elle présente d'un jour à l'autre peuvent être assez élevées, et il est nécessaire, pour avoir une idée exacte de l'excrétion urique d'un goutteux d'analyser les urines pendant très longtemps.

De ces recherches, un seul fait se dégage et reste acquis. C'est que l'excrétion urique, abaissée dans les deux ou trois jours qui précèdent l'attaque s'élève brusquement pendant l'attaque et se maintient, ainsi élevée, de un à cinq jours après.

L'élimination azotée urinaire totale est, d'ailleurs, des plus variables chez le goutteux (Vogel, Magnus-Lœvy).

L'alcoolisme, avec hypertrophie du foie, entraîne un excrétion d'acide urique plus accusée que normalement (Strauss).

Les intoxications par le plomb, le phosphore, l'oxyde de carbone ont même effet (Badt, Münzer et Palma). Les recherches expérimentales de Luthjes, cité par Klemperer, n'ont pas montré cependant d'hyperexcrétion urique dans l'intoxication saturnine.

Nous aurons enfin, plus tard, à rappeler l'observation intéressante de Niemann qui trouve un abaissement de l'élimination urique dans la cystinurie et émet l'hypothèse que l'acide urique peut être en partie utilisé dans la formation de la cystine.

Telles sont les variations de l'élimination urinaire

de l'acide urique que nous avons pu trouver relatées dans les conditions normales et pathologiques.

d). RAPPORTS AVEC L'AZOTE URINAIRE TOTAL ET L'URÉE. — Comme les chiffres moyens de l'excrétion urique dans les diverses conditions que nous venons d'examiner, les rapports de l'acide urique à l'azote urinaire total et à l'urée subissent des variations. Les recherches faites à ce sujet sont malheureusement encore incomplètes et, en dehors des conditions physiologiques normales, il n'a pas été donné de chiffres significatifs.

L'urine d'un homme sain, recevant une alimentation mixte contient, d'après Bunge.

Urée.....	34 gr.
Acide urique.....	0gr3 — 0gr7
Ammoniaque.....	0,4 — 0,9

L'azote éliminé serait, d'après Noorden, réparti ainsi qu'il suit :

84 — 87 % en urée.
2 — 5 % en ammoniaque.
1 — 3 % en acide urique.
7 — 10 % restant dans les matières extractives.

Le rapport de l'acide urique à l'urée est $\frac{1}{40}$ (Herter et Smith). Ce rapport oscille avec l'alimentation, selon sa richesse en matière albuminoïde, de $\frac{1}{40}$ à $\frac{1}{65}$ pour atteindre, avec la diète lactée, ou la nourriture de pain exclusive $\frac{1}{80}$, la valeur propor-

tionnelle de l'acide urique subissant une chute considérable.

L'influence de l'âge n'a pu être estimée. Le rapport varie peu chez le même individu et beaucoup, par contre chez des individus différents (Herter et Smith).

e). LIEU DE L'EXCRÉTION. — En terminant ce chapitre de l'excrétion, nous voulons dire un mot du lieu où elle se produit dans l'organisme.

Chez les oiseaux, l'acide urique s'élimine par l'épithélium des canalicules contournés (V. Vittich et Schoppe). Chez le lapin, Ebstein et Nicolaiew ont montré que l'élimination se produisait au niveau des canalicules contournés et des anses de Heule. Il doit en être de même chez l'homme. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable qu'Ebstein a pu retrouver l'acide urique dans les canalicules et les anses de Henle chez le nouveau-né.

D'après Weintraud, une petite partie de l'acide urique formé dans l'organisme s'éliminerait par les fèces, la muqueuse intestinale jouant le rôle d'un simple filtre, ou prenant une part active dans la formation même de cet acide. Le fait n'a pas été confirmé.

B. — FORMATION

a). MODE DE FORMATION

1° CHEZ LES OISEAUX. — De quels éléments chimiques de l'organisme dérive l'acide urique ? Quel est le mode de sa formation ?

C'est là un problème du plus haut intérêt, tant pour le chimiste et le physiologiste que pour le pathologiste. Depuis la découverte de l'acide, par Scheele, ce problème a exercé la sagacité des chercheurs qui se sont adressés tout d'abord à la physiologie comparée, afin d'en trouver la solution.

Chez les oiseaux, on le sait, l'acide urique est la forme presque exclusive de l'excrétion azotée. Il est donc plus facile d'étudier les variations de son élimination chez ces animaux, d'aborder par là la question de sa formation et cette étude est peut-être susceptible d'éclairer le problème de l'origine et de la genèse chez l'homme.

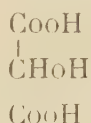
C'est pourquoi nous l'exposons ici en premier lieu :

Opinion ancienne. — En présence des faits suivants anciennement constatés : l'acide urique soumis à des oxydations successives fournit de l'urée ; les substances qui chez les mammifères donnent en majeure partie de l'urée donnent, chez les oiseaux, de l'acide urique (Kionka a pu réaliser, chez ces derniers, une véritable goutte expérimentale après nourriture exclusive de viande de cheval) ; la quantité d'acide urique éliminé semble en rapport étroit avec la quantité des substances albuminoïdes ingérées ; on fut d'abord conduit à penser que les déchets azotés de la vie cellulaire chez l'oiseau ne s'éliminent, sous forme d'acide urique, que par un arrêt ou une insuffisance du processus d'oxydation générateur de l'urée.

Ce fut là, une première hypothèse, reposant du

reste sur l'idée aujourd'hui mise en doute, du mode de formation de l'urée par action oxydante.

Opinion moderne. — Des objections capitales peuvent lui être adressées : chez les oiseaux, les phénomènes d'oxydation intra-organiques sont au moins aussi énergiques que chez les mammifères et c'est l'acide urique qui prédomine dans l'urine à la place de l'urée. Chez des oies privées de foie, Minkowski voit l'acide urique remplacé dans l'urine par l'acide lactique et l'ammoniaque. Meyer et Knieriem avec le glycolle, la leucine, l'asparagine en ingestion, Schläger avec le carbonate d'ammoniaque, observent chez les oiseaux une transformation des acides amidés et des sels d'ammoniaque en acide urique. Hugo Wiener arrive au même résultat avec l'acide lactique et montre que les acides bibasiques à trois atomes de C, en particulier l'acide tartronique



peuvent fournir des uréides s'éliminant sous forme d'acide urique.

Cech et Salkowski trouvent que l'urée ingérée chez le poulet disparaît presque complètement pour donner de l'acide urique.

La conclusion vraisemblable de telles expériences est que, chez les oiseaux, l'acide urique est un produit de synthèse opéré par le foie à partir des sels d'ammoniaque et d'acides organiques à trois atomes de C. formés eux-mêmes dans l'économie de ces

animaux au cours de la désintégration des albumines alimentaires et tissulaires.

Nous ne devons pas omettre de relater en troisième lieu, les recherches de Von Mach. Cet auteur a pu se rendre compte qu'à côté de cette formation synthétique de l'acide urique, à partir des acides amidés, il y a aussi chez l'oiseau une formation importante du même corps, à partir des bases xanthiques et, en particulier, de l'hypoxanthine, c'est-à-dire à partir des nucléines (V. p. 57).

Ainsi donc, de l'observation de l'élimination urique chez les oiseaux résultent déjà trois vues différentes.

On a envisagé successivement la formation :

1° *Par dédoublement direct des matières albuminoïdes.*

2° *Par dédoublement (1) et synthèse, à partir des acides amidés.*

3° *Par dédoublement et synthèse, à partir des bases xanthiques.*

Nous allons retrouver ces conceptions émises pour expliquer la formation de l'acide urique chez l'homme. Remarquons, dès maintenant, qu'elles mettent en regard deux processus de formation absolument opposés, l'un analytique, l'autre synthétique. Quel est celui qui doit avoir la priorité et

(1) Acides amidés et bases xanthiques sont déjà considérés, nous l'avons vu, comme des produits de dédoublement des matières protéiques.

auquel doit-on rattacher, chez l'homme, la genèse de l'acide urique ?

La question est ici beaucoup plus complexe. Chez l'homme, en effet, l'acide urique ne représente qu'une très faible partie de l'azote urinaire total. Sa détermination quantitative est plus délicate et plus sujette à erreur. La pathologie, enfin, donne, sur son élimination, des aperçus nouveaux qui, tout en guidant les recherches dans une voie susceptible d'être la vraie, mettent l'expérimentateur en garde contre des conclusions trop rapidement formulées et rendent difficile le plein accord des faits constatés jusqu'ici.

2^o CHEZ L'HOMME.

Opinion ancienne. — A l'état physiologique, chez l'homme, l'azote excrété se retrouve en grande partie sous forme d'urée. Dans l'étude de la désassimilation des matières albuminoïdes, ce terme final fut le premier l'objet des recherches et on admit tout d'abord que l'urée était le produit de l'oxydation des matières albuminoïdes. Sans discuter le bien fondé de cette opinion, elle nous fait comprendre pourquoi on accepta, tout d'abord, un mode de formation analogue pour l'acide urique, le plus important, après l'urée, des corps azotés urinaires.

L'oxydation des substances protéïques tendant toujours à donner des composés de plus en plus simples, on pensa que l'acide urique était un produit d'oxydation incomplète, un stade de transformation

précédant l'urée et cette idée fut d'abord émise par Wöhler.

Des preuves expérimentales sont fournies à l'appui de cette première hypothèse.

L'acide urique est oxydé en dehors de l'organisme en urée et acide carbonique (Wöhler).

Lehmann signale l'augmentation de l'acide urique dans l'urine avec les troubles de la respiration et de la circulation qui, pour lui, sont synonymes de troubles de l'oxydation. Salomon la constate dans l'anémie, la phthisie pulmonaire, la pneumonie.

Chez les animaux sauvages en liberté, l'urine ne contient pas d'acide urique. Elle en renferme beaucoup, au contraire, chez les mêmes animaux tenus captifs. Neubauer, partisan du processus d'oxydation, cite ce fait trouvé par Vauquelin et vérifie, en les confirmant, les travaux de Wöhler et Frerichs, d'après lesquels l'ingestion d'acide urique chez des chiens ou des lapins, élève le taux de l'urée et non celui de l'acide urique. Meissner et Weintraud, Spiegelberg et Haig sont du même avis et détruisent l'objection que l'acide urique ingéré est éliminé par les fèces ou déposé dans quelque viscère.

L'absorption d'urates amène une diminution de l'acidité urinaire, grâce à la base alcaline mise en liberté par décomposition du sel.

À l'expérimentation s'ajoutent les données de la clinique. Bouchard, dans sa théorie des maladies par ralentissement de la nutrition, et Bartels considèrent que la proportion d'acide urique éliminé est

fonction de l'oxydation dans le sang circulant. Si cette oxydation est suffisante, le produit final est l'urée ; si elle est insuffisante, c'est l'acide urique.

Dans la leucémie, dit Bartels, il y a moins de globules rouges qu'à l'état normal et on a trouvé jusqu'à 4 grammes, et même 8 grammes, d'acide urique éliminé par jour (Magnus-Lévy).

Dans une observation de Schultz, on constate, au cours d'une leucémie, la formation d'un sédiment composé de 4 gr. 5 d'acide urique libre et de 1 gr. 45 d'urate d'ammoniaque. L'anémie, l'intoxication par l'oxyde de carbone s'accompagnent d'une diminution du nombre des globules rouges et d'une augmentation de l'acide urique excrété.

Dans un cas de brûlure du deuxième et troisième degrés, ayant envahi près du tiers de la surface du corps, Horbawzeczski voit s'élever la quantité d'acide urique éliminé à 1 gr. 87 en vingt-quatre heures.

Les adversaires de la théorie de Bartels lui opposent les faits suivants :

Les oiseaux qui sont, de tous les animaux, ceux qui ont la respiration la plus active, sécrètent la masse principale de leur azote à l'état d'acide urique (Knieriem)

En entravant mécaniquement la respiration chez des chiens, des lapins, on n'observe aucune variation constante de l'élimination urique soit en plus, soit en moins (Senator, Naunyn). Les saignées abondantes, qui diminuent l'apport d'oxygène, n'ont aucune influence sur cette élimination (Voit). Chez le leucémique, l'absorption d'oxygène et l'émission

d'acide carbonique est la même que chez l'homme sain. Le pouvoir oxydant de ses éléments cellulaires actifs n'est pas modifié, comme on peut s'en rendre compte en observant la transformation de la benzine en phénol à travers l'organisme d'après Nencki et Sieber, Kraus et Chwostek.

Il y a, en outre, des raisons d'ordre chimique qui s'élèvent contre l'idée d'une formation de l'acide urique, par un arrêt d'oxydation des matières albuminoïdes. Tout ce que nous savons de ces matières nous les montre comme beaucoup plus aptes à s'hydrater qu'à s'oxyder, (Hugounenq). Il y a une analogie complète, pour ne pas dire une identité entre les produits de dédoublement de l'albumine par la baryte à 200° et les principes immédiats qui, dans l'économie, sont notoirement des produits de régression des albumines (glycocolle, leucine, thyrosine, urée, etc.). Or, tous ces produits sont des dérivés d'hydratation et non pas d'oxydation des substances protéiques (Hugounenq).

La fermentation par excellence des albumines est une fermentation essentiellement anaérobie et hydratante, la putréfaction.

Et il y a, entre le dédoublement des corps protéiques dans l'économie et leur dédoublement *in vitro* par les alcalis ou les ferments putréfactifs, des analogies si nombreuses et si profondes, que Gautier a pu dire qu'une part du chimisme de nos tissus devait être considérée comme étant la résultante d'une putréfaction, c'est-à-dire de réactions effec-

tuées sans le concours de l'oxygène et ayant eu pour conséquence des hydratations (Hugounenq).

Enfin, dans les cas pathologiques invoqués par Bartels et les autres auteurs, tels que pneumonie, anémie, leucémie, hémorrhagies, brûlures cutanées où les troubles de l'oxydation intra-organique sont considérés comme cause de l'hyperproduction urique, il y a concomitamment hyperleucocytose absolue ou relative. Dans la pseudo-leucémie, où il n'y a pas d'augmentation du nombre des globules blancs, l'excrétion urique ne subit aucune modification.

C'est là, une coïncidence remarquable à rapprocher de l'hyperleucocytose digestive énorme que détermine l'alimentation carnée exclusive, ce mode d'alimentation étant, on le sait, un facteur important d'uricopoièse.

Nous reviendrons plus en détail sur ce dernier point, quand nous parlerons de l'origine leucocytaire de l'acide urique, selon les idées d'Horbaczewski. Il était, pensons-nous, à noter dès maintenant, comme un fait susceptible d'engendrer une interprétation toute différente de la théorie de Bouchard et de Bartels.

Opinions modernes. — D'ailleurs, comme transition dans l'évolution des idées successivement admises sur la formation de l'acide urique, et entre les hypothèses de Bouchard d'un côté et d'Horbaczewski de l'autre, se place naturellement l'explication donnée par Scherer de l'hyperleucocytose leucémique.

Celui-ci trouve, dans la rate d'un leucémique, une forte proportion d'hypoxanthine. Or, l'hypoxanthine, nous l'avons vu (v. p. 28), est un corps purique moins oxydé que l'acide urique. On trouve aussi, dans la rate, de l'acide urique. Cet acide pourrait donc être un produit de l'activité de cet organe à partir des bases xanthiques.

Krüger et Wulff prétendent que la production excessive d'acide urique tient, non plus à une oxydation insuffisante, mais bien à un excès d'oxydation qui, s'il n'a pas lieu, laisse des bases xanthiques non transformées.

Ranke constate que le traitement quinique, en suspendant l'activité splénique, abaisse l'excrétion urique.

Les bases xanthiques et, en particulier, l'hypoxanthine, se trouvent dans tous les tissus (Salomon). Or, la digestion des albumines ne donne pas d'hypoxanthine (Drechsel). Si l'acide urique se forme à partir des bases xanthiques, il ne viendrait donc pas, comme l'urée, des albumines.

Nous arrivons alors à la théorie d'Horbaczewski. L'acide urique aurait sa source, non pas dans la destruction des albumines proprement dites, mais dans la désintégration des nucléo-albumines et, plus particulièrement des nucléines. D'après les recherches de Kossel, les leucomaïnes nucléiniques figurent parmi les produits d'hydrolyse des nucléo-albumines, c'est-à-dire de cette classe d'albuminoïdes résultant de l'association d'albumines aux nucléines des noyaux cellulaires. On prévoit déjà,

point intéressant, un processus générateur identique d'hydrolyse entre l'acide urique et l'urée, l'élément de départ seul étant différent : là, les nucléines, ici les albumines proprement dites.

Kossel a pu établir la filiation qui, des nucléo-albumines, conduit aux bases xanthiques et en dresser le tableau suivant :

	Nucléo-albumines	
Albumines (Peptones)		Nucléines
	Albumines	Acides nucléiniques
	Bases de la nucléine (Xanthine-hypoxanthine guanine-adénine)	Hydrates de Carbone
		Acide thymique
		Thymine
		Acide phosphorique

A côté des nucléines proprement dites, *kern-nucléines* de Kossel, qui se rencontrent uniquement dans les noyaux cellulaires et donnent seules des bases xanthiques, se trouvent les *para-nucléines* de Kossel ou *pseudo-nucléines* d'Hammarsten. Ces dernières donnent aussi, par hydrolyse, de l'acide phosphorique et une matière albuminoïde, mais pas de bases xanthiques. Elles existent dans le protoplasma des cellules qui contiennent les aliments de réserve (vitelline du jaune d'œuf) et proviennent du dédoublement de ces nucléo-albumines qu'on désigne sous le nom de caséines végétales ou animales.

L'acide urique de l'organisme proviendrait donc de l'oxydation des bases xanthiques elles-mêmes, formées sans doute par un processus d'hydrolyse anaérobie aux dépens des kernnucléines.

Citons les faits en faveur de cette hypothèse.

Les animaux dont l'urine contient beaucoup d'acide urique ont dans leurs muscles une grande quantité de bases xanthiques (Kossel).

Une partie de l'hypoxanthine administrée à des chiens apparaît, dans l'urine, à l'état d'acide urique (Baginsky, Krüger, Salomon). L'ingestion d'organes riches en nucléines, comme le thymus (Horbaczewski, Weintraud), le foie, les reins, le cerveau (Umber), le pancréas (Weiss) élèvent l'excrétion urique.

Avec le thymus de veau, au bout de deux jours l'urine se trouble, la quantité d'acide urique est doublée, deux ou trois fois plus considérable qu'avec la diète lactée.

L'ingestion de nucléines elles-mêmes a le même effet (Minkowski, Blumenthal). Horbaczewski remarque qu'au moment de la digestion, les leucocytes affluent dans le sang; c'est pourquoi, l'excrétion de l'acide urique, après avoir diminué quand le dernier repas remonte à sept ou huit heures, s'élève aussitôt après le repas. Le sang est plus riche en globules blancs chez l'enfant que chez l'adulte; Horbaczewski observe que l'enfant excrète plus d'acide urique que l'adulte. La leucocythémie, caractérisée par une augmentation des leucocytes dans le sang, s'accompagne d'une hyperexcrétion urique indéniable.

Le même auteur réalise enfin une expérience très importante pour l'édification de sa théorie. Il établit une circulation artificielle de sang oxygéné dans la

rate et y constate une formation très accusée d'acide urique. Comme il n'a pas trouvé préalablement de bases xanthiques dans la pulpe splénique, il admet qu'elles se trouvent à l'état d'une combinaison qui, sous l'action d'un ferment, se dédouble, en l'absence d'oxygène du sang, en bases xanthiques; en présence de l'oxygène en acide urique.

La putréfaction à l'air de différents organes riches en nucléines donne, par fermentation aérobie, de l'acide urique; par fermentation anaérobie, à l'abri de l'air, elle donne des bases xanthiques à la suite de l'hydrolyse des nucléines abondamment contenues dans le noyau des éléments cellulaires.

Dans les tissus d'un organisme sain, ajoutent Giacosa et Spitzer, à côté des cellules détruites dont les nucléines abandonnent les corps puriques, les cellules restées vivantes transformeraient, par oxydation, les bases xanthiques en acide urique.

Celles-ci ne donneraient pas toutes de l'acide urique dans les mêmes proportions.

Voici les chiffres indiqués par Krüger et Schmid, Burian et Schur :

L'adénine	donnerait	40 % d'acide urique.
La xanthine	»	10 % »
L'hypoxanthine	»	62 % »
La guanine	»	une proportion très minime.

On ne doit pas oublier non plus, à côté des nucléines de destruction leucocytaire ou, mieux, cellulaire, l'influence des nucléines introduites par l'alimentation, abstraction faite des leucocytoses

digestives. Camerer a, du reste, proposé de diviser les corps puriques urinaires en deux classes : les endogènes et les exogènes, suivant leur provenance. D'après ses recherches, les endogènes n'auraient pas de valeur constante et les exogènes seraient liés étroitement à la nature des substances ingérées.

D'après tout ce qui précède, et avec Horbaczewski, plusieurs physiologistes admettent en résumé la théorie suivante.

La formation de l'acide urique dépend des conditions de production des leucocytes, lesquelles relèvent de la nutrition.

Quand les globules blancs se détruisent, la nucléine de leur noyau est mise en liberté, se décompose et fournit de l'acide urique. Ils ajoutent cette restriction : Le nombre global des leucocytes n'a pas une signification absolue. Il faut seulement considérer le nombre des leucocytes détruits et, d'autre part, la quantité tout individuelle des nucléines de leurs noyaux, ce qui expliquerait l'influence des maladies, des toxines microbiennes et des diathèses.

La théorie d'Horbaczewski est très séduisante, mais elle reste passive de plusieurs objections.

Mendel et Jacobson nient le rôle attribué à l'activité splénique dans la formation de l'acide urique, d'après la richesse de la rate en nucléine. D'après ces auteurs, l'extirpation de la rate n'a aucune influence sur l'excrétion urique.

L'absorption de xanthine et de guanine chez des chiens ne fait pas augmenter la quantité d'acide

urique excrétée mais celle de l'urée (Nencki et Sieber).

L'acide urique n'a jamais été obtenu *in vitro* aux dépens des nucléines : l'ingestion de nucléines n'augmente pas l'excrétion de l'acide urique (Stadt-hagen, Gümlich), malgré la forte leucocytose par là déterminée. Les nucléines résistent à l'action des sucs digestifs. Hopkins et Hope observent une quantité d'acide urique éliminé plus grande après l'ingestion, chez le chien, d'un extrait de thymus exempt de nucléines.

(Horbaczewski fait remarquer, il est vrai, que ces nucléines ingérées pourraient agir comme poison vis-à-vis des globules blancs qui, seuls, seraient capables de donner, par la destruction de leurs propres nucléines, de l'acide urique et alors la formation de cet acide est encore ramenée à des propriétés individuelles.)

Les végétaux qui renferment beaucoup de nucléines ne contiennent pas trace d'acide urique.

Enfin le parallélisme invoqué entre la leucocytose et l'excrétion urique n'est pas constant (Brandenburg) et n'est pas tel que l'indique Horbaczewski. Les tables dressées par Tano afin de montrer, dans les différents âges de la vie, les chiffres respectifs qui traduisent la richesse leucocytaire du sang et la quantité d'acide urique éliminé par l'urine sont très instructives à ce sujet. C'est précisément à l'âge moyen de la vie, vers 30 ans, que l'excrétion urique est la plus accusée. A cet âge, le nombre moyen des leucocytes est de beaucoup inférieur

à celui constaté chez le nouveau-né dont l'excrétion urique est très faible. De 19 à 20 ans, le nombre des leucocytes, qui s'est abaissé dans l'enfance, subit un accroissement soudain, tandis que la proportion d'acide urique excrété décroît manifestement.

Il faut dire, il est vrai, que l'influence de l'alimentation ne doit pas être négligée et, tandis que le nouveau-né se nourrit exclusivement de lait, naturellement pauvre en nucléines (v. p. 36), l'adulte reçoit, au contraire, une alimentation substantielle, riche en nucléines.

Leucocytose et leucolyse sont deux expressions de sens presque opposé. Du fait qu'il y a plus d'ouvriers employés à la fabrication d'un objet, il ne s'ensuit pas pour cela qu'il y ait, de façon absolue, une mortalité plus grande.

L'évaluation des globules blancs est souvent imparfaite. Elle se fait, le plus souvent, par l'examen du sang d'un vaisseau périphérique et ne donne pas en toute certitude le nombre total des globules du corps qui peuvent être accumulés en grande quantité dans un vaisseau profond.

Nous nous permettrons de donner, à cette place, le compte-rendu de quelques expériences personnelles.

Considérant l'hypothèse de l'origine leucocytaire de l'acide urique, nous avons cherché les variations de l'excrétion de cet acide, au cours de la leucocytose, que déterminent les abcès artificiellement créés, dits de fixation, selon la méthode du professeur Fochier.

EXPÉRIENCES

Citons, tout d'abord, deux expériences de même ordre dues à l'extrême obligeance de M. le Professeur DOYON.

Dosage de l'acide urique (procédé Salkowski) d'un chien privé de nourriture avant et après l'injection d'essence de thérébenthine.

Dates	Poids	Vol. d'urine	Acide urique		Boisson	Observations
			par litre	par 24 heures		
22 janvier 1903	14 k.	150	0.316	0.0474	0	
23 —		150	0.298	0.0447	100	
24 —		170	0.250	0.0425	200	
25 —		100	0.350	0.0350	0	
26 —		200	0.234	0.0468	100	
27 —		0	0	0	100	
28 —		90	0.340	0.0306	200	
29 —		100	0.520	0.0520	100	
30 —		90	0.270	0.0243	100	
31 —		80	0.198	0.0158	100	
1 ^{er} février 1903	10 k.	40	0.053	0.0021	0	Pas d'irritation ni rougeur, abcès gros comme un poing.
2 —		100	0.210	0.0210	100	
3 —	Injection de 1 ^{cc} d'ess. th. stéril.	25	0.288	0.0072	100	
4 février 1903		25	0.261	0.0066	100	
5 —		25			100	
6 —		30	0.400	0.0120	100	
7 —		285	0.478	0.1362	100	
8 —		7 k. 900	0.500	0.225	0	

Mort dans la nuit du 8 au 9. — Après la mort, une goutte de pus examinée au microscope, montre les globules blancs ratatinés, déformés, comme enchevêtrés, fondus plusieurs ensemble.

II

Dates	Poids	Volume d'urine	Acide urique		Boisson	Température	
			par litre	par 24 heures		Matin	Soir
16 février 1903	18k 700	1500	0.042	0.063	200		
17 —		300	0.028	0.0084	300		38°3
18 —		370	0.054	0.0199	100	38°1	38°4
19 —	15k 800	145	0.119	0.0172	0	38°	38°1
20 —		75	0.189	0.0142	100	37°6	38°
Injection 1 c.c.							
21 —		0	0	0	100	37°7	38°2
22 —		700	0.170	0.119	500	38°9	
23 —		400	0.139	0.0556	200	39°1	39°
24 —		200	0.194	0.0388	100	38°4	38°3
25 —	13k 500	130	0.148	0.0192	200	37°3	37°7
26 —		0	0	0	100	37°3	37°2
27 —		290	0.177	0.0513	100	37°	37°4
28 —		0	0	0	100	37°1	
1 ^{er} mars 1903		170	0.202	0.0343	100	36°3	
2 —		230	0.127	0.0292	100	36°	36°4
3 —	12k 300	240	0.078	0.01794	100	36°5	36°4
4 —		120	0.122	0.01464	100	36°2	36°9
5 —		170	0.114	0.01938	100	36°2	36°7
6 —		125	0.088	0.011	0	36°	36°8
7 —		1400	0.096	0.0134	100	36°	36°8
8 —		210	0.062	0.0130	200	36°	
9 —		280	0.09	0.0252	0	36°1	36°3
10 —	10 kil.	125	0.006	0.00075	0	35°8	35°3

Mort la nuit du 10 au 11 mars.

Deux jours après l'injection de l'essence, l'abcès a la grosseur d'un œuf. Pas de rougeur ni d'irritation les jours suivants. A l'autopsie, la peau est incisée sur le trajet de l'abcès; les tissus sont décollés jusqu'à la partie la plus déclive de l'abdomen, mais pas de poche de pus. Un léger enduit jaunâtre tapisse les parties incisées. Cet enduit, dilué dans un peu d'eau et examiné au microscope, montre des globules informes de pus.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

I. — *Dosage de l'acide urique (procédé Hermann-Haycraft-Hignès) dans l'urine d'un chien recevant une ration alimentaire quotidienne composée de 250 gr. de pain, 250 gr. de viande, 1000 gr. d'eau, avant et après l'injection d'essence térébenthine.*

Dates	Poids	Volume d'urine	Acide urique		Observations
			par litre	par 24 heures	
5 janvier 1903	15 k. 300	600 cc	0.422	0.2532	
6 —		900	0.508	0.4572	
7 —		900	0.812	0.7308	
8 —		820	0.622	0.5100	
9 —		850	0.600	0.5100	
Injections d'ess. cc, 5 h. soir, anc gauche.					
10 janvier 1903	14 k. 800	520	0.492	0.2548	Urines foncées. Tu- méfact. au flanc de la gros. d'une noix.
1 —		570	0.460	0.2622	
2 —		400	0.470	0.1880	
3 —		410	0.380	0.1558	
4 —		700	1.039	0.7273	
5 —		680	0.480	0.3064	Urines foncées. Tu- méfaction doublée de volume. Prostra- tion assez accusée.
6 —		800	0.510	0.4080	
7 —		830	0.520	0.4316	
8 —		850	0.510	0.4335	
9 —		420	1.168	0.4905	
10 —	14 k. 900	380	1.092	0.4149	Paroi de l'abcès ou- verte, déchirée par l'animal. Elle est re-ouverte d'un peu de pus.
2 —		450	0.476	0.2142	

La température est restée normale pendant la durée de l'expérience, sauf les 13, 14 et 15 janvier, où elle a atteint successivement le soir 38°5, 38°2, 39°9, 38°2.

II. — *Même expérience, Chien (Procédé Hermann-Denigès)*

Dates	Poids	Volume d'urine	Acide urique		Observations
			Par litre	Par 24 heures	
27 janvier 1903	15 k.	700	0.700	0.4900	
28 —		640	0.720	0.4608	
29 —		810	0.530	0.4298	
30 —		540	0.630	0.3402	
31 —		550	0.520	0.2860	
Injection 1 ^{cc} au flanc droit					
1 février 1903	14.200	300	0.798	0.2394	Disparition de la tuméfaction grosse comme un œuf de poule développée au point d'injection. Le 4, apparition accidentelle d'un abcès furonculaire à la face interne de la cuisse gauche.
2 —		700	0.924	0.6468	
3 —		640	0.966	0.6182	
4 —		690	0.807	0.5568	
5 —		310	1.113	0.3350	
6 —		380	1.050	0.3990	
7 —		520	0.876	0.4555	
8 —		600	0.630	0.3780	
9 —		500	0.483	0.2415	
10 —		500	0.588	0.2490	

L'abcès furonculaire apparu accidentellement le 4 février s'ouvre spontanément le 6 en laissant s'écouler un pus abondant. A ce même moment, hyperthermie. 38°8, 39°1, les 4 et 5 février au soir. Anorexie absolue pendant ces deux jours.

III. — *Injection de 1 cc., d'essence de térébenthine stérilisée à un chien dont l'élimination d'acide urique, les quatre jours précédents l'injection, avait pour chiffre, moyenne établie, 0.490 par litre. Le volume de l'urine émise par 24 heures variait entre 600 et 700 cc.*

Dates	Poids	Vol. d'urine	Acide urique		Observations
			Par litre	Par 24 heures	
~ 24 mars Injection le soir.					
25 mars	12 k.	190	0.473	0.0898	Tuméfaction au flanc gauche de la grosseur d'une noix.
26 —		0	0	0	
27 —		180	0.420	0.0756	
28 —		230	0.567	0.1284	
29 —		1100	0.450	0.4950	Tuméfact. augmentée de volume jusant vers la fosse iliaque.
30 —		1140	0.430	0.4902	
31 —		900	0.600	0.5400	
1 ^{er} avril		710	0.450	0.3195	Tuméfact. brusquement disparue. La paroi de l'abcès présente en un point déclive un orifice par où la pression ne fait pas sourdre de pus.
2 —		750	0.903	0.6771	
3 —	12 k. 400	1050	0.798	0.8376	

Pendant tout le temps que dure l'expérience, le chien prend sa ration quotidienne, qui est la même que celle donnée dans les expériences précédentes. Il ne paraît pas incommodé du fait de l'injection. Pas d'abattement momentané. Pas d'hyperthermie.

Nous avons expérimenté aussi sur des lapins, leur donnant, dans une première expérience, leur nourriture quotidienne habituelle, les en privant complètement dans les autres.

Voici les chiffres obtenus :

IV. — *Lapins recevant leur nourriture habituelle.*

Dates	Poids	Volume d'urine	Acide urique		Observations
			Par litre	Par 24 heures	
20 mars 1903	{ 1 = 1 k.800 2 = 1 k.100	250	0.218	0.0645	
21 —		280	0.340	0.0952	
22 —		170	0.270	0.0459	
23 —		200	0.298	0.0596	
Injection					
24 mars 1903		400	0.135	0.0135	
25 —		150	0.170	0.0255	
26 —		100	0.214	0.0214	
27 —		280	0.110	0.0300	
28 —		170	0.239	0.0406	
29 —		260	0.127	0.0330	
30 —		245	0.161	0.0394	
	{ 1 = 1 k.500 2 = 1 k.200				

Injection, le 23 au soir, de 1 cc. d'essence de térébenthine stérilisée (flanc) à chacun des deux animaux mis en observation ensemble afin de pouvoir recueillir le volume d'urine nécessaire au dosage, la quantité d'urine émise par un seul lapin étant presque toujours insuffisante.

Le 24 au soir, température : lapin 1 = 39°5 ; lapin 2 = 39°2.

Le 27 » » lapin 1 = 39°8 ; lapin 2 = 39°.

Le 30 « » lapin 1 = 39°1 ; lapin 2 = 39°3.

V. — *Même expérience sur deux lapins privés de nourriture.*

Dates	Poids	Volume d'urine	Acide urique		Observations
			Par litre	Par 24 heures	
2 août 1903....	$\left. \begin{array}{l} 1 = 2 \text{ kil.} \\ 2 = 1^k 300 \end{array} \right\}$	100 cc	0.315	0.0315	
3 —		120	0.250	0.0300	
4 —		50	0.170	0.0085	
Injection					
5 août 1903....		30	0.450	0.0138	$\left. \begin{array}{l} \text{Mort du premier ani-} \\ \text{mal.} \\ \text{Mort du second.} \end{array} \right\}$
6 —		0	0	0	
7 —		160	0.292	0.0467	
8 —		$\left. \begin{array}{l} 1 = 1^k 100 \\ 2 = 800 \text{ gr.} \end{array} \right\}$	0.240	0.0096	

La tuméfaction déterminée par l'injection chez le premier animal mort le 7, était spontanément ouverte un jour avant la mort, laissant s'échapper un pus abondant. La température s'était élevée le 6 à 40°1 pour subir une chute brusque à 38°9 le 7 au soir.

Le 8 au soir, le second animal est trouvé mort dans la cage, la température prise quelques heures auparavant était de 38°6. La peau, incisée au lieu de l'injection, ne laisse découvrir qu'un léger enduit purulent sous-cutané.

VI. — *Même expérience sur deux lapins privés de nourriture.*

Dates	Poids	Volume d'urine	Acide urique		Observations
			Par litre	Par 24 heures	
3 août 1903	1 = 1 ^k 500	90	0.119	0.0107	
	2 = 1 ^k 800				
4 — Injection.		80	0.180	0.0144	
5 août 1903		140	0.210	0.0294	
6 —		170	0.310	0.0527	Mort du premier animal.
7 —	1 = 1 ^k 100	40	0.058	0.0023	
8 —	2 = 1 ^k 200	30	0.120	0.0036	Mort du second.

Le 5, la température du premier animal est de 39°6. Il meurt en hypothermie avec 38°6.

Le second animal, au contraire, deux heures avant la mort, présentait une température de 40 degrés.

De l'examen des quelques expériences précédentes, nous ne voulons pas formuler des conclusions positives, infirmant la théorie d'Horbaczewski. L'hyperleucocytose provoquée par les abcès de fixation ne semble pas s'accompagner, de façon constante, d'une hyperexcrétion urique très accusée. Comme nous le faisait remarquer M. le professeur Doyon, il faut tenir compte, dans l'appréciation du résultat obtenu, de la difficulté qu'il y a, par les méthodes actuelles, à doser l'acide urique dans l'urine, avec une rigoureuse exactitude.

« Si l'on réfléchit que chez certains groupes d'animaux, comme les reptiles et les oiseaux, l'acide urique est la forme prédominante de l'excrétion de l'azote, et si l'on se rappelle que les bases xanthiques proviennent des seules kern-nucléines, il faudrait admettre que, chez ces animaux, la majeure partie de l'azote existe au moins d'une façon transitoire avant son élimination, sous la forme de nucléines dans leurs noyaux cellulaires. Cela n'est pas impossible, mais cela peut paraître surprenant à première vue » (Sambuc).

On ne peut pas, certes, porter d'objection décisive contre la théorie d'Horbaczewski.

Néanmoins, il y a lieu de se demander si la production de l'acide urique est bien la conséquence d'un phénomène de leucolyse, comme le veut cet auteur, ou, au contraire, si elle n'est pas due plutôt à l'activité propre des globules blancs, autre conception qui serait en accord, du

reste, avec le fait si souvent rappelé de l'hyperleucocytose accompagnant l'hyperexcrétion urique.

Il faudra dire alors sur quels éléments et de quelle façon s'exerce, dans l'organisme, cette activité leucocytaire. Déjà Marès, admettant la provenance nucléinique de l'acide urique, attribuait un rôle actif aux globules blancs qu'il considérait comme les agents de destruction des nucléines.

Instruits des phénomènes synthétiques qui président à la genèse de l'acide urique chez l'oiseau, et que nous avons placé à dessein au début de cette troisième partie de notre exposé, nous avons à voir s'il ne serait pas rationnel d'envisager chez l'homme un mode de formation analogue, dans lequel l'activité des globules blancs prendrait une part importante.

Devant cette nouvelle hypothèse, il est intéressant de citer l'opinion de Bunge, qui admettait une formation synthétique de l'acide urique dans l'organisme, à partir du glycolle et de l'acide cyanique. Cet auteur se basait sur les considérations suivantes :

L'organisme des herbivores est capable de produire l'acide hippurique en conjuguant le glycolle à l'acide benzoïque, et cela au niveau de l'épithélium rénal, en la présence indispensable des globules rouges, vecteurs d'oxygène.

L'urine humaine contient une certaine quantité d'acide hippurique, 0 gr. 5 à 1 gr. par 24 heures.

L'acide benzoïque provenant des aliments végétaux, s'emparerait, conclut-il, du glycolle de

l'organisme animal, empêcherait ainsi son union avec l'acide cyanique, c'est-à-dire la synthèse de l'acide urique.

La clinique enseigne que l'excrétion urique diminue chez les goutteux avec une alimentation végétale et interdit à cette catégorie de malades l'alimentation trop riche en viande.

Chez de jeunes veaux, exclusivement nourris avec du lait, Wöhler trouve que l'acide urique prend la place de l'acide hippurique et laisse, au contraire, la prédominance à ce dernier, avec l'alimentation herbacée.

Weiss, Blumenthal apportent un argument à l'idée de Bunge, en observant que l'ingestion d'acide quinique, réduit dans l'organisme en acide benzoïque, diminue la quantité d'acide urique excrété.

Huber et Lichtenstein arrivent au même résultat avec le « Neusidonal » ou anhydride quinique, et estiment l'abaissement de l'excrétion urique ainsi provoqué à 50 %.

Mais, des expériences contraires viennent s'opposer à cette manière de voir.

Levandowski, Ulrici, Nicolaïew n'observent pas d'abaissement après l'ingestion d'acide quinique ou de ses composés.

Lecorché, Bouchard constatent que l'acide salicylique (ou *orthoxybenzoïque*) fait augmenter la quantité d'acide urique éliminée, ce qui contredit l'expérience de Weiss. Bohland, donne les chiffres suivants : la prise de 3 à 5 grammes de salicylate de soude par

jour élève l'excrétion urique quotidienne jusqu'à 4 gr. 02, 1 gr. 653.

L'administration de corps aromatiques devrait avoir pour effet d'entraver la formation de l'acide urique. Il n'en est rien. Le fait est reconnu par Bunge lui-même, avec l'acide benzoïque, par Weintraud avec le benzoate de soude. Ce dernier tient les acides urique et hippurique comme complètement indépendants l'un de l'autre, et l'hippurique comme subordonné à l'intensité de la sulfo-conjugation.

La théorie de Bunge est actuellement abandonnée en présence des objections ci-dessus, et surtout en présence des relations définitivement établies par Kossel et Fischer entre les nucléines, les bases xanthiques et l'acide urique.

Nous l'avons exposée dans le but de faire prévoir la possibilité d'un processus synthétique mis en jeu par l'organisme dans la formation de l'acide urique.

M. le professeur agrégé Sambuc a bien voulu nous confier qu'il croyait à la formation synthétique de l'acide urique dans l'économie humaine et nous faire comprendre comment il fallait se représenter cette formation.

La désintégration des matières albuminoïdes a, comme termes ultimes, l'acide carbonique, l'ammoniaque et l'eau. A l'aide de l'acide carbonique et de l'ammoniaque, les tissus et, en particulier, le foie opèrent très vraisemblablement la synthèse de l'urée. De l'urée formée, la majeure partie est éliminée et se retrouve dans l'urine. La partie restante se joint à une chaîne contenant trois atomes de

carbone, peut-être à l'acide lactique déversé dans le sang, principalement au niveau des muscles, pour donner l'acide urique et cela, dans tous les tissus, mais surtout dans le milieu sanguin, grâce à l'activité des leucocytes. Les bases xanthiques sont peut-être l'un des stades précédant l'acide urique, mais elles ne lui servent pas de point de départ, ou bien elles se forment parallèlement à lui, à partir des mêmes éléments, et sont un effet connexe de l'activité synthétisante des globules blancs. Cette activité va plus loin encore. Grâce à elle, avec une partie de l'acide urique ou des bases xanthiques ainsi formées, s'édifie la molécule nucléinique par l'addition de l'acide phosphorique et des hydrates de carbone.

L'acide urique et les bases xanthiques qui ne sont pas utilisés au cours de cette élaboration globulaire, sont portés par le courant sanguin au niveau du filtre rénal, le traversent et passent dans l'urine où nous pouvons les déceler.

Hugo Wiener admet aussi chez les mammifères et particulièrement, chez l'homme, la formation par voie de synthèse d'une partie, tout au moins, de l'acide urique.

Plusieurs faits militent en faveur de cette conception. C'est, tout d'abord, la synthèse de l'acide urique *in vitro* réalisée par Horbaczewski en fondant ensemble l'urée et l'acide trichloro-lactique.

C'est le rapprochement qu'il est permis de faire avec la formation de l'urée et il est admis, aujourd'hui, avec Schröder, Nencki, Pavlow que la cellule

hépatique semble apte à fabriquer de l'urée à l'aide de l'acide carbonique et de l'ammoniaque,

Ce sont les expériences déjà citées de Minkowski enlevant le foie chez des oies, constatant après cette ablation une chute de l'excrétion urique jusqu'à 3 % de l'azote urinaire total, quand, normalement, cet acide représente la plus grande partie de l'élimination azotée (60 et 70 %). En même temps l'ammoniaque et l'acide lactique se retrouvent en quantité abondante dans l'urine.

« Ce balancement entre l'ammoniaque et l'acide urique, après ablation du foie, plaide en faveur de l'idée qui fait dériver l'acide urique, comme l'urée elle-même de l'ammoniaque et qui localise cette transformation dans l'organe hépatique » (Morat et Doyon).

Hugo Wiener prétend, d'après ses recherches, qu'avec les substances qui fournissent de l'acide urique chez les oiseaux, telle que l'acide lactique, l'acide dialurique, on obtient, chez l'homme, une augmentation faible, mais nette, de l'élimination urique.

On peut administrer l'azote aux oiseaux sous les formes les plus diverses : leucine, arginine, acide aspartique, urée, carbonate ou formiate d'ammoniaque, on retrouve toujours l'acide urique dans l'urine.

C'est donc, très vraisemblablement, que tous ces corps sont eux-mêmes, ou fournissent par leur décomposition dans l'organisme, les éléments générateurs de l'acide urique.

Minkowski chez le chien, Hermann chez l'homme n'ont pas observé, il est vrai, d'hyperexcrétion urique avec le lactate d'ammoniaque et l'urée. Mais, outre qu'en de semblables expériences, les variations dans l'élimination urique peuvent n'être qu'à peine accusées, il n'est pas, sans doute, en notre pouvoir de mettre en présence dans l'organisme, à temps et endroit voulu, les éléments chimiques destinés à la genèse d'un corps donné.

L'acide lactique existe en grande quantité dans l'organisme. Il représente le principal acide organique libre du suc gastrique.

Il peut provenir de la fermentation digestive des substances hydrocarbonées, de la chair musculaire ingérée qui en contient toujours. Il prend naissance au cours du travail musculaire. Vu sa présence constante, assez abondante dans l'organisme, il peut donc être soupçonné de jouer un rôle dans la formation de l'acide urique, puisqu'il contient le copule tri-carboné nécessaire.

Pour cette même et dernière raison, nous avons à noter que l'ingestion de glycérine détermine une hyperexcrétion urique.

L'hypothèse que nous envisageons est bien plus en accord que les précédentes avec ce que l'on sait maintenant des transformations des matières albuminoïdes dans l'économie animale et avec les idées nouvelles qui se font jour sur ce point.

La découverte de Claude Bernard constatant que la cellule hépatique est capable de réaliser la syn-

thèse d'un hydrate de carbone est l'origine de conceptions fécondes.

On tend en effet aujourd'hui à faire jouer aussi à l'animal le rôle exclusivement dévolu, jusqu'ici, au végétal dans l'édification des albuminoïdes.

L'animal ne reçoit plus son azote, il est vrai, comme la plante, sous la forme de composés simples tels que les nitrates. Il prend cet azote, au contraire, à l'état moléculaire le plus complexe des combinaisons azotées, à l'état d'albumine. Il ne s'ensuit pas pour cela que l'albumine soit l'état initial de l'azote dans son évolution à travers l'animal.

La digestion peptique comme la digestion tryptique, ne s'arrête pas aux peptones, mais elle aboutit à la formation de leucine, tyrosine, lysine, arginine, histidine, ammoniaque, acide aspartique, produits cristallisables qui représentent la forme sous laquelle l'azote est résorbé. Et les phénomènes chimiques de la digestion sont, en quelque sorte, extérieurs à l'organisme. La barrière est représentée par la muqueuse intestinale qui s'empare des produits désignés et reconstitue avec eux les substances albuminoïdes des tissus. On ne retrouve pas dans le sang de la veine porte, ni dans le chyle, ni dans la paroi intestinale elle-même ces différents termes de la destruction des matières protéiques ingérées. Löevi a pu les substituer aux albuminoïdes dans l'alimentation d'un chien, et maintenir ainsi cet animal en équilibre azoté.

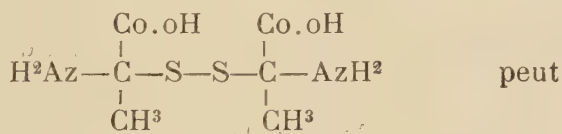
Et c'est dans ce travail de recomposition immédiate des *substances albuminoïdes spécifiques*, à chaque ani-

mal qu'interviendrait le rôle actif de globules blancs.

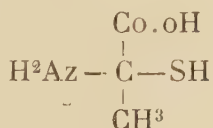
Il y a donc une formation synthétique de l'albumine dans l'organisme animal.

Toujours dans le même ordre d'idées, c'est le lieu de rappeler ici, à côté de l'évolution de l'azote, l'évolution probable du soufre et de l'acide phosphorique, d'après les travaux de M. le professeur agrégé Sambuc, celle de l'arsenic d'après A. Gautier.

L'acide sulfurique et l'ammoniaque pourraient se combiner, grâce à l'activité des leucocytes, à une chaîne à trois atomes de carbone pour donner de la cystine, corps que l'on retrouve parmi les produits d'hydrolyse des matières albuminoïdes. Or la cystine, de formule (Baumann):



être considérée comme formée de l'union de deux molécules de cystéine qui est un acide amido-thio-lactique :



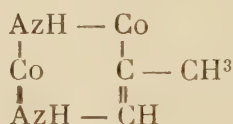
Et nous avons noté que Niemann avait pu constater, dans un cas de cystinurie, une diminution de l'excrétion urique normale (V. p. 45).

Ne sont-ce pas là des considérations qui plaident en faveur de la formation synthétique de l'acide urique, dont la constitution semble copiée sur celle

de la cystine ? (Le soufre est un élément constitutif de la plupart des molécules albuminoïdes)

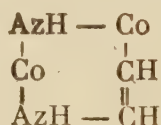
En second lieu, l'assimilation du phosphore dans l'organisme parle dans le même sens, car elle se produit, très vraisemblablement, au cours de l'élaboration des nucléines par voie de synthèse.

Le phosphore, à l'état d'acide ortho-phosphorique Po^4H^3 , s'unit à la thymine :



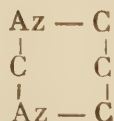
pour donner l'acide thymique que nous avons vu figurer dans le tableau de Kossel, résumant la décomposition des nucléines, et cet acide contient tout le phosphore de la molécule nucléinique,

La thymine est un dérivé méthylé de l'uracile :



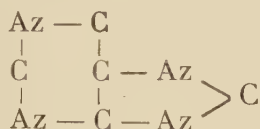
qui résulte, comme on le voit par cette formule, de la soudure d'une molécule d'urée à une chaîne tri-carbonée.

Or, ces deux derniers corps ont un noyau commun le noyau pyrimidique, que l'on peut écrire schématiquement :



A ce noyau, il suffit d'ajouter un squelette d'urée

pour avoir le noyau purique de Fischer qui, nous l'avons vu, est celui de l'acide urique :



Les leucocytes savent très probablement fabriquer le noyau purique et ils trouvent, dans le sang, le sucre nécessaire à la synthèse des nucléines qui peut donc ainsi s'opérer à partir de l'acide phosphorique même.

L'animal nourri exclusivement avec du lait qui ne contient que des paranucléines (corps qui ne donnent pas par hydrolyse de bases xanthiques), possède cependant de vraies nucléines entrant dans la composition de ses noyaux cellulaires.

L'analogie de l'évolution de l'arsenic à travers l'organisme a encore lieu d'être signalée ici.

L'arsenic, d'après A. Gautier, absorbé sous forme de préparation minérale, est pris par les globules blancs mononucléaires, cellules spéciales dans lesquelles il doit préalablement passer à l'état de combinaison organique, probablement albuminoïde avant de pouvoir être utilisé.

L'animal, déjà capable de réaliser la reconstitution des albumines, peut donc aussi faire la synthèse des nucléines. Il serait peut-être téméraire de dire que la totalité des albumines et des nucléines cellulaires est formée par ce mécanisme synthétique. Une partie, tout au moins, doit lui être attribuée.

Et ce sont les leucocytes qui semblent être les

agents chargés de ce travail de synthèse, car ils se « rapprochent par leur plasticité morphologique, des êtres inférieurs chez lesquels, suivant la remarque de Berthelot, est principalement développée cette puissance de synthèse chimique qui semble s'affaiblir dans les éléments anatomiques destinés à l'exercice des fonctions physiologiques les plus élevées ».

Dans la leucémie, White et Hopkins ont observé un abaissement notable de l'acide phosphorique minéral éliminé par le rein, tant en valeur absolue que relativement à l'azote.

C'est donc qu'une partie de l'acide phosphorique normalement éliminé est retenu par les leucocytes accumulés en plus grand nombre, afin de servir à l'édification des nucléines.

Le rôle important des leucocytes ainsi compris vient encore à l'appui de l'hypothèse d'une formation synthétique de l'acide urique dans l'organisme.

Et si l'excrétion azotée, chez les reptiles et les oiseaux, est presque exclusivement composée d'acide urique, c'est parce que, chez ces animaux, les globules rouges ayant même morphologie que les globules blancs et étant, comme ces derniers, nucléés, les globules rouges, disons-nous, doivent avoir une fonction physiologique analogue et joindre leur action synthétisante à celle des globules blancs. Chez l'homme, au contraire, où la proportion des éléments nucléés sanguins est moins grande que chez les oiseaux, puisqu'ils ne sont représentés que par les leucocytes, la quantité d'acide urique

éliminée est, consécutivement moins élevée à l'état normal. Peut-être aussi faut-il considérer, chez les oiseaux, une activité circulatoire plus intense et une activité vitale des éléments anatomiques également plus accusée que chez l'homme (1).

A côté des raisons physiologiques que nous venons d'énumérer, voyons maintenant si la conception de la genèse de l'acide urique ne s'accorde pas plus heureusement, avec certains faits pathologiques, que les hypothèses antérieures.

Notre première pensée est d'interroger les gouteux et de consulter ce que dit l'observation clinique chez ces malades. Quelle que soit la pathogénie vraie de la goutte, un fait est acquis : c'est la présence dans le sang ou les tissus du gouteux, d'une quantité abondante d'acide libre ou à l'état d'urate.

L'acide urique, qui est toujours en excès dans le sang, augmente à l'approche de l'accès de goutte, pendant l'accès et revient à son chiffre habituel vers la fin ou dans les quelques jours qui suivent la terminaison de l'attaque.

Nous ne voulons pas transcrire ici la description classique de cet accès. Il est caractérisé, on le sait,

(1) Les nucléines élaborées par les leucocytes sont-elles fournies par eux aux autres éléments cellulaires ? On ne peut répondre à cette question, mais on pourrait penser qu'elles donnent naissance aux paranucléines abondamment contenues dans les cellules chargées de recueillir les réserves nutritives. Au cours de cette formation de paranucléines se sépareraient des bases puriques capables d'être l'origine de l'acide urique. Mais cette idée est absolument hypothétique.

par la fièvre qui peut atteindre 40°-41° et la fluxion d'une ou plusieurs articulations. Sa durée est, en totalité, de huit à quinze jours. Pendant ce temps, l'élimination urinaire de l'acide urique est plus élevée et des dépôts abondants d'urates se font dans les tissus. L'accès rend, pour un temps, au gouteux l'intégrité apparente de sa santé.

N'y a-t-il pas là, dans cette soudaineté de l'attaque de goutte, dans l'intensité du mouvement fébrile, dans cette production exagérée d'acide urique, dans l'abondance de cette décharge uratique, des phénomènes d'hyperactivité cellulaire et, mieux peut-être, globulaire, qui impriment aux mutations azotées une nouvelle énergie et révèlent la puissance de synthèse dont nous paraissent capables plus particulièrement les globules blancs ?

La quinine, qui suspend expérimentalement les mouvements amiboïdes des globules blancs et semble, par conséquent, paralyser leur activité, interrompt l'accès fébrile gouteux.

Le sulfate de quinine, comme l'a montré Ranke, est un des médicaments qui abaissent le plus fortement la production de l'acide urique.

Il devrait, au contraire, élever l'excrétion de l'acide urique, si celui-ci résultait d'une destruction des leucocytes, puisque la quinine semble arrêter leurs manifestations vitales.

Quand reviennent les accès ? Au printemps, généralement, ou à la fin de l'hiver, à la suite des excès, des agitations mondaines, lorsque, précisément,

l'activité organique semble subir, naturellement ou artificiellement, une véritable recrudescence.

En dehors des accès et au point de vue qui nous occupe, il est intéressant de considérer l'étiologie de la maladie de Sydenham, l'histoire de la vie journalière du goutteux.

La bonne chère, les repas trop copieux, l'abus des aliments azotés, des vins, du champagne, des boissons acides ou sucrées sont autant de causes qui provoquent les fortes leucocytoses digestives, excitent l'activité des agents chargés de pourvoir à la synthèse des corps qui doivent être définitivement assimilés par l'organisme et leur fournissent les éléments générateurs qui sont nécessaires à leur travail chimique.

Peut-être — ceci dit sous toutes réserves — l'organisme des goutteux ne sait-il pas résister à un poison exogène qui prendrait naissance au cours de la décomposition des substances alimentaires. Les produits de la digestion des albuminoïdes dans le tube gastro-intestinal sont toxiques et, parmi eux, on a pu isoler (Selmi, Bouchard) des alcaloïdes qui semblent identiques à certains alcaloïdes végétaux, tels que la strychnine. Ces corps pourraient entraîner une réaction défensive des globules blancs mettant en jeu leur activité fonctionnelle.

Le bouillon stimule le fonctionnement des glandes digestives par les substances extractives de la viande qu'il contient. L'absorption d'un litre de bouillon peut, à elle seule, augmenter la quantité d'acide urique excrétée de 0,4 environ (O. Livén). Le sur-

croît de travail imposé au tube digestif, les écarts du régime, les excès de table déterminent fréquemment, chez les goutteux, des troubles gastro-intestinaux ou des troubles des annexes, comme le foie.

La cirrhose hypertrophique du foie, au début, s'accompagne d'une hyperexcrétion urique.

Todd avait prétendu, autrefois, que la goutte était une maladie dyspeptique entièrement due à ce que la dyspepsie augmenterait l'acide lactique de l'organisme et nous avons vu le rôle probable de cet acide dans la genèse de l'acide urique.

Les excès vénériens, les veilles prolongées, les travaux intellectuels excessifs favorisent les manifestations goutteuses. La goutte est la maladie des riches, des savants, des hommes politiques. Le goutteux est très souvent un hypocondriaque, un malade en « état de faiblesse irritable », selon l'expression employée en pathologie mentale. Il suffit d'une émotion, d'un refroidissement, d'un surmenage cérébral momentané, pour réveiller, sur un terrain préparé, cette irritabilité malade, détruire la régularité normale des fonctions physiologiques et donner un coup de fouet à l'activité cellulaire qui aboutira à une formation plus considérable des produits de synthèse intra-organique, et parmi eux, à l'acide urique.

C'est pourquoi le thérapeute soucieux d'améliorer la santé instable du goutteux lui prescrit la sobriété, le régime végétal, les boissons abondantes, lui interdit l'usage des mets épicés, de l'alcool, le travail musculaire exagéré. Cette thérapeutique, ou

plutôt cette hygiène du goutteux, car nous ne parlons pas ici de l'action plus ou moins ignorée des médicaments employés contre la goutte, a donc deux effets principaux : elle diminue, d'une part, la quantité des matériaux de provenance alimentaire susceptibles de prendre part à la formation de l'acide urique ; elle réduit l'influence des stimulants de l'activité leucocytaire.

En recommandant les boissons abondantes, on opère, sans doute, une sorte de lavage du sang qui entraîne l'urée avant son union avec une chaîne tricarbonée, car Genth et Mosler ont constaté que l'ingestion abondante de liquide diminuait la quantité d'acide urique éliminé et faisait, en même temps, accroître celle de l'urée.

En défendant l'exercice musculaire prolongé, on évite la production trop considérable d'acide lactique.

En dehors de la goutte, nous avons déjà noté les états pathologiques s'accompagnant d'uricémie et d'uraturie.

C'est la leucémie. Ce sont les maladies fébriles aiguës, la cirrhose du foie, l'alcoolisme, les crises d'épilepsie et de chorée (Kraïnski).

Tous ces cas ne peuvent-ils pas s'interpréter en disant qu'ils favorisent les fonctions des leucocytes, soit en développant leur capacité de travail, soit en augmentant le nombre des ouvriers actifs, afin de permettre, dans une proportion plus élevée, les synthèses chimiques à l'intérieur de l'économie ?

L'uraturie pathologique serait-elle due à ce fait

que l'acide urique, ainsi formé par synthèse, ne serait pas détruit en quantité suffisante, et s'agit-il encore dans l'explication de cette uraturie, d'un « ralentissement des échanges ? » Rien ne nous autorise à admettre qu'il existe un processus inverse d'analyse suivant immédiatement le processus de synthèse considéré.

Peut-être — car elle est encore dans le domaine de l'hypothèse — la dernière conception que nous venons d'exposer pourra-t-elle, sinon par elle-même, du moins par les idées qu'elle éveille, apporter un jour la solution définitive du problème, si complexe, de l'origine de l'acide urique et — serait-ce trop dire ? — éclairer la pathogénie si controversée de la goutte.

Cette théorie, devant l'abandon, d'après les connaissances actuelles sur la chimie des albuminoïdes, de l'interprétation de Wöhler, Bouchard et Bartels, se place aujourd'hui en regard de la théorie d'Horbaczewski qui réunit, du reste, beaucoup de partisans.

b) LIEU DE FORMATION.

Nous avons à examiner maintenant la seconde partie du problème de l'origine de l'acide urique. Il nous reste à rechercher quel est le lieu de sa formation, si ce lieu est unique, quels sont les organes incriminés à ce sujet. Cette question du foyer de formation est manifestement importante au double point de vue physiologique et pathologique.

Les expériences dans le but de trouver la solution

de cette question n'ont pu être faites que sur les animaux.

Quelques observations de cas pathologiques permettent seules de conclure de l'animal à l'homme.

Les viscères considérés tour à tour comme lieu d'élection pour la formation de l'acide urique sont : les reins, le foie, la rate, l'intestin. Voyons la part qui revient à chacun d'eux dans l'uricopoièse.

Schröder a réussi à faire vivre des poules cinq à dix heures après leur avoir extirpé les reins ou après avoir éliminé ces organes du système circulatoire par la ligature de l'aorte et de la veine cave au-dessus de la naissance des artères et des veines rénales. Il trouva que, pendant ce temps, une accumulation d'acide urique s'était produite dans les organes. Il put isoler du cœur et des poumons, pris avec le sang qu'ils contenaient, une quantité notable d'acide urique qui n'y existe pas en temps normal.

Il résulte de cette expérience que, chez les poules, l'acide urique ne prend pas naissance dans les reins, du moins pas exclusivement.

Le même auteur obtint semblable résultat en extirpant les reins à des serpents. Les serpents opérés vivent encore durant cinq ou six jours et leurs tissus sont surchargés de dépôts d'acide urique après la mort. La rate en contient une très grande quantité.

Schläger et Zalsky font la même expérimentation et les mêmes observations.

Minkowski recherche le rôle du foie dans la genèse de l'acide urique. Devant l'échec des essais

de Stolnikow sur les mammifères, il opère sur des oies, animaux chez les lesquels une disposition anatomique du système veineux intra-abdominal permet de pratiquer l'ablation du foie sans déterminer de stase veineuse dans le système porte. Ce système communique en effet, chez l'oiseau, par une veine, dite de Jacobson, avec la circulation veineuse générale, particulièrement avec une veine afférente qui amène au rein le sang de la veine caudale, des veines iliaques et des veines du bassin. Après la ligature de la veine porte, le sang des intestins revient par les reins à la veine cave inférieure sans qu'il se produise de stase.

Minkowski opéra près de soixante oies, extirpant le foie entièrement, sans se borner à une ligature des vaisseaux hépatiques. Il fit, en outre, la ligature du rectum au-dessus du cloaque, afin de recueillir l'urine pure.

Le résultat de ces expériences est que, comme pour l'urée, le foie paraît être le lieu de la production de l'acide urique.

En effet, tandis que, chez des oies normales, 60 à 70 % de l'azote total est excrété à l'état d'acide urique, cette quantité n'est plus que de 3 à 6 % chez les oies privées de leur foie et l'excrétion azotée urinaire totale ne diminue que partiellement de la moitié ou des deux tiers. De plus, tandis que l'urine des oies normales contient 9 à 18 % de son azote sous forme d'ammoniaque, l'urine des oies opérées en renferme 50 à 60 %. Minkowski en conclut que l'intégrité des fonctions hépatiques est nécessaire

pour qu'il y ait formation de l'acide l'urique et, en outre, que cet acide pourrait se produire par synthèse à partir de l'ammoniaque. Ceci ne veut pas dire, il est vrai, que le foie soit le foyer de formation cherché et peut-être son rôle n'est-il qu'indirect en favorisant la synthèse dans les autres organes.

Dans l'urine des oies opérées par Minkowski, il y avait encore une petite quantité d'acide urique.

Meissner et Schröder ont constaté que la proportion d'acide urique contenu normalement dans le foie des oiseaux est plus forte que celle qu'on trouve dans le sang, fait qui s'accorde avec l'hypothèse de la formation d'une partie de cet acide dans le foie.

L'extirpation du foie a aussi comme conséquence l'apparition, dans l'urine, d'une forte proportion d'acide lactique et Minkowski est d'avis que l'acide urique se forme normalement dans le foie par la synthèse de l'ammoniaque avec une combinaison exempte d'azote qu'il suppose être l'acide lactique, ammoniaque et acide lactique provenant de la désassimilation des matières albuminoïdes.

On a aussi observé, chez l'homme, particulièrement dans l'atrophie aiguë du foie et dans l'intoxication phosphorée de grandes quantités d'acide lactique dans l'urine. L'augmentation de la sécrétion ammoniacale est signalée dans les cas de cirrhose hépatique (Schultzen).

Nous avons vu, en parlant de la formation de l'acide urique par l'intermédiaire des bases xanthiques, qu'elle avait été attribuée à l'activité splénique.

L'action du traitement quinique sur le fonctionnement de la rate et la présence d'acide urique dans son parenchyme avaient conduit Ranke à y supposer l'existence d'un foyer important de production de l'acide urique.

Mais, devant l'influence négative de l'extirpation de cet organe sur l'excrétion de l'acide urique (Mendel et Jacobson), à la suite des recherches de Stadthagen qui n'est pas parvenu à constater la présence d'acide urique dans la rate d'un individu sain et d'un malade atteint de leucocythémie avec splénomégalie, cette hypothèse a été abandonnée. D'autres maladies, telles que la fièvre intermittente palustre et le typhus s'accompagnent d'un développement anormal de la rate, sans qu'il soit possible d'observer, dans ces cas, une production exagérée d'acide urique. Enfin les bases xanthiques et, en particulier, l'hypoxanthine se retrouvent dans tous les tissus (Salomon) et il est, par là, probable que la rate n'est pas le lieu exclusif de la genèse de l'acide urique.

Il nous reste à citer l'opinion de Weintrand qui a cru pouvoir placer la formation de l'acide urique dans le canal intestinal. La substance-mère serait pour lui, une nucléo-albumine produite directement par la muqueuse de l'intestin. La présence de l'acide urique dans le méconium, dans les matières fécales de l'adulte après la diète lactée répondrait à l'objection de la provenance alimentaire, car les nucléo-albumines du lait ne fournissent pas de bases xanthiques. La bile ne servirait pas non plus de véhicule à l'acide urique et n'expliquerait pas sa

présence dans l'intestin, puisque les fèces acholiques en contiennent une petite quantité.

D'après ce qui précède, on ne peut pas encore affirmer qu'un organe donné soit le siège unique de la formation de l'acide urique. Il est plus vraisemblable que cette formation s'effectue dans tous les organes, dans tous les tissus en proportions plus ou moins variables, relevant particulièrement néanmoins de l'intégrité des fonctions hépatiques.

CONCLUSIONS

I. — Près d'un siècle après la découverte de « l'acide lithique », par Scheele, les récents travaux de Fischer établissent sa formule et sa constitution.

L'acide urique doit être considéré comme un corps résultant de la soudure de deux molécules d'urée à un copule tricarboné; l'acide urique est une trioxypurine et sa nature chimique ainsi reconnue permet de comprendre les relations de parenté existant entre cet acide, les bases xanthiques et les nucléines.

II. — Les variations physiologiques et pathologiques de l'acide urique ont été l'objet de nombreuses recherches dont les résultats sont souvent incertains et la signification fréquemment opposée.

Cela tient, très vraisemblablement, à notre connaissance incomplète des conditions qui président à la formation de ce corps dans l'économie et à l'emploi, fait par plusieurs auteurs pour sa détermination

quantitative dans l'urine, d'un procédé insuffisamment exact.

III. — Il faut tenir compte, dans l'appréciation de l'excrétion urique et en dehors de tout état morbide, de plusieurs facteurs :

Le coefficient individuel d'excrétion.

La nature de l'alimentation.

Les rapports de l'acide urique à l'urée et à l'azote urinaire total.

IV. — Les multiples travaux entrepris sur l'acide urique et les corps puriques ont donné naissance à trois théories principales ayant pour but d'expliquer la genèse de cet acide dans l'organisme.

1^o L'acide urique est un produit incomplet de l'oxydation des matières albuminoïdes (Wöhler, Bouchard, Bartels).

2^o L'acide urique se forme aux dépens des nucléines mises en liberté par la destruction des leucocytes (Horbaczewski).

3^o L'acide urique est élaboré au cours d'un processus de synthèse aboutissant aux nucléines et opéré par les globules blancs à partir de l'urée et d'une chaîne à trois atomes de carbone (Sambuc, Hugo Wiener).

Si, pour les raisons que nous avons exposées, la première de ces hypothèses doit être abandonnée, du moins dans son ensemble, il serait téméraire, de par l'état actuel des connaissances à ce sujet, d'ac-

corder la priorité absolue à l'une des deux autres et de l'accepter sans aucune réserve.

V. — L'acide urique peut se former dans tous les tissus et non pas exclusivement dans un organe déterminé. Le siège principal de cette formation paraît cependant être le foie.

VU :

Le Président de la Thèse,

L. HUGOUNENQ.

VU :

Le Doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 14 décembre 1903.

Le Recteur, président du Conseil de l'Université.

GABRIEL COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELES. — *Wien. Med. Jahrb*, 479, 1887.
- AXENFELD. — Cit. d'après Schreiber.
- BAGINSKY. — *Zeitschr. f. Phys. Chemie*, 395, 1883.
- BARTHS. — *D. Arch. f. Klin. Med.*, 13, 1866.
- BEHRENDT et ROOSEN. — *Bericht. d. d. Chem. Gesell.*, 999, 1888.
- BLUMENTHAL. — *Pathologie des Harnes am Krankenbett*. 1900.
- BOUCHARD. — *Les maladies par ralentissement de la nutrition*. Paris, 1890.
- BOUCHERON. — *Compt.-Rend. Acad. Sc.*, Paris, XCIII, 391, 1881.
- BRANDENBURG. — *D. Arch. f. Klin. Med*, 58, 32, 1896.
- BUNGE. — *Lehrbuch. d. phys. u. path. Chemie*. Leipsig, 1898.
- BURIAN et SCHUR. — *Ztschr. f. phys. Chemie*, 55, 1897.
- CAMERER. — *Ztschr. f. phys. Chemie*, 139, 1896.
- CAZENEUVE. — *Compt.-rend. d. Soc. Biol.*, 1155, 1881.
- CLOETTA. — *Annal. d. Chem. u. Pharmac.*, 289, 1856.
- DRECHSEL. — *B. d. deutsch. chem. Gesell.*, 240, 1880.
- EBSTEIN. — *Virch. Archiv.*, 337, 1896.
- FERGUSSON. — *Schmidts Jahrb.*, 239, 134.
- FISCHER. — *B. d. d. chem. Gesell.*, 435, 1899.
- FISCHER et ACH. — *B. d. d. chem. Gesell.*, 2.473, 1895.
- FODOR. — *Centralbl. f. inn. Med.*, n° 36, 865, 1895.
- GRIFFITHS. — Cit. d'après Maly, 85, 336.
- GRIMAU. — Cit. d'après Mouneyrat.
- GÜMLICH. — *Ztschr. f. phys. Chemie*, 10, 1893.

- HAIG. — *British Medic. Journal*, 640, 1895.
- HERTER et SMITH. — *New-York Med. Journ.*, 38, 1892.
- HESS et SCHMOLL. — *Arch. f. exp. path. u. Pharm.*, 243, 1896.
- HERRMANN. — *D. Archiv. f. Klin. Med.*, 273, 1888.
- HOPKINS et HOPE. — *Journal. of. Phys.*, 271, 1898.
- HORBACZEWSKI. — *Monatshefte f. Chemie*, 796, 1882; 584, 1887; 624, 1889; 221, 1891.
- HUGOUNENQ. — Précis de Chimie physiologique et pathologique, 1903.
- HUGO WIENER. — *Ergebnisse d. Physiol.*, 559, 1902.
- ISRAÏ. — Cit. d'après Schreiber.
- JAKOB et KRÜGER. — *D. Med. Wochensch.*, n° 32 et 33, 641 et 643, 1894.
- JAKSCH (V.). — *Cbl. f. inn. Med.*, 96, 188, 1891.
- KNIERIEM. — *Ztschr. f. Biologie*, 36, 1877.
- KAICHIRO TANO. — Inaug. Dissert., Göttingen, 1899.
- KANERA. — *Monatshefte f. Chemie*, 105, 1886.
- KIONKA. — *Internat. Archiv. f. Pharmacodynamie*, 55, 1900.
- KLEMPERER. — *Untersuch. über Gicht*, Berlin, 1896.
- KOLISCH. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, n° 23, 413, 1895.
- KRÜGER et WULF. — *Ztschr. f. phys. Chemie*, 176, 1895.
- KÜHNAU. — *Ztschr. f. Klin. Med.*, 534, 1895 et 482, 1897.
- LAQUER. — *Verhdlgn. d. Congr. f. inn. Med.*, 381, 1896.
- LAVAL. — *Rev. de Médecine*, XVI, 5, 1895.
- LECORCHÉ. — *La goutte*, Paris, 1884.
- LEWANDOWSKY. — *Ztschr. f. klin. Med.*, 202, 1900.
- LIEBIG. — V. Wöhler.
- MACH (V.) — *Archiv. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 389, 1888.
- MAGNUS LÉVY. — *Verhdlgn. d. Congr. f. inn. med.*, 1896; *Virchow. Archiv.*, 107, 1898.
- MARÈS. — *Monatshefte f. Chemie*, 101, 1892.
- MAYER. — *D. med. Woch.*, n° 12, 186, 1896.
- MINKOWSKI. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 214, 1893 et 375, 1898.
- MONACO. — *Schmidts Jahrb.*, 252, 109.
- MORAT et DOYON. — *Traité de Physiologie*, 1900.
- MOUNEYRAT. — *Revue des Sciences*, 1900.
- NAUNYN. — *Dubois Archiv.*, 381, 1869.

- NENCKI et SIEBER. — *Pflügers Archiv.*, 319, 1883.
NEUBAUER. — *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, 206, 1856.
NOORDEN. — *Lehrb. d. Path. d. Stoffwechsels*, Berlin, 1893.
ORGLER. — V. Rosenfeld.
POHL. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, 413, 1896.
PREYER. — Cit. d'après Schreiber.
RAUKE. — Beobacht. über die Ausscheidung. der Harnsäure beim Menschen. München, 1858.
ROSENFELD. — *Cbl. f. inn. Med.*, n° 28, 695, 1895.
ROSENFELD et ORGLER. — *Cbl. f. inn. Med.*, n° 2, 42, 1896.
SALOMON. — *Ztschr. f. phys. Chemie*, 65, 1878.
SAMBUC. — *Revue des Sciences*, 1898.
SCHREIBER. — Harnsäure unter phys. u. path. Bedingungen. Stuttgart, 1899.
SCHRÖDER. — *Ztschr. f. physiol. Chemie*, 22⁸, 1878 ; *Dubois Archiv.*, 113, 1880, Suppl.
STADTHAGEN. — *Virchow. Archiv.*, 390, 1887.
STRECKER. — *Ann. d. Chem u. Pharm.*, 142, 1868.
TOMASCHNY. — Cit. d'après Schreiber.
WEINTRAUD. — Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med., 190, 1896.
WOHLER et LIEBIG. — *Ann. d. Pharm.*, XXVI, 241, 1838.
ULRICI. — *Archiv. f. Exper. Path. u. Pharmac.*, 321, 1901.
UMBER. — *Ztschr. f. Klin. Med.*, 174, 1896.
ZACHARJEWSKY. — *Ztschr. f. Biologie*, 30, 368.
ZAGARI et PAGE. — La genesi dell acido urico e la gotta. Napoli, 1897.

